

ANA PAULA WEINFURTER LIMA

**CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS E ESTUDO DA VARIABILIDADE
INTEROBSERVADORES EM CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL**

**Dissertação apresentada como
requisito parcial à obtenção do grau
de Mestre em Ciências
Farmacêuticas, Programa de Pós-
graduação em Ciências
Farmacêuticas, Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do
Paraná.**

**Orientadora: Prof.^a Tit. Maria Suely
Soares Leonart**

**Co-orientador: Prof. Dr. Aguinaldo
José do Nascimento**

CURITIBA

2005

Outros haverão de ter o que houvermos de perder.
Outros poderão achar o que, no nosso encontrar,
Foi achado, ou não achado, segundo destino dado.

Mas o que a eles não toca é a magia que evoca
O longe e faz dele história.
E por isso a sua glória é justa auréola dada
Por uma luz emprestada

(Fernando Pessoa)

Dedico este trabalho à minha família, em cujo grande amor sempre me senti acolhida. Nenhum gesto seria grande o suficiente para agradecê-los, pois sem vocês eu sequer seria capaz de viver.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo sopro da vida e por ser o amigo certo nas horas incertas.

Agradeço aos meus pais Celso e Lúcia, sobretudo a minha mãe por estar sempre ao meu lado dando todo o suporte para que esse trabalho pudesse ser concluído. Agradeço por todos os dias em que abdicou de seus afazeres e prioridades para cuidar do meu anjinho, permitindo que eu tivesse tempo de me dedicar as minhas atividades. Obrigada mãe, eu não seria nada sem você. Pai, obrigada por todo suporte de vida que sempre me deu, o meu caminho com certeza é muito menos penoso e os fardos menos pesados graças a você. Agradeço ao meu irmão por sua dedicação e boa vontade, por ter me ajudado sempre com minha filha, por dar todo suporte, inclusive técnico, fazendo com que os computadores estivessem funcionando para realização da dissertação. Obrigada por tudo. Agradeço a minha filha, Ana Júlia, por ser a grande inspiração e motivação de tudo. Você é meu maior tesouro e trouxe um sentido maior para minha vida.

Agradeço aos meus orientadores Prof. Aguinaldo e Prof^a Maria Suely, excepcionalmente disponíveis e envolvidos com meu trabalho, como fosse este o afazer mais importante de suas vidas. Agradeço pelas longas tardes, às vezes dias inteiros, de dedicação. Agradeço não só pela orientação, mas acima de tudo pela amizade que com certeza fará com que os guarde para sempre em meu coração.

Agradeço a todos os meus amigos por sempre tentarem me mostrar que eu era capaz, mesmo nos piores momentos de desânimo e por estarem sempre ao meu lado dizendo muitas vezes até o que eu não queria ouvir. Muitas lições ficaram em meu coração e muito ainda está por vir, pois sei que nossa amizade vai durar por muitos anos mais. Irene, um agradecimento especial a você minha amiga, por sempre levantar meu moral, me tratar com carinho e me ouvir quando era necessário. Muito obrigada.

Agradeço às Farmacêuticas Bioquímicas Leila Phillippi e Jaqueline Plewka, bem como à Biomédica Júlia Araújo Torres por sua colaboração e informações de alta relevância para a realização do trabalho.

Agradeço ao Farmacêutico Bioquímico Jorge Nunes Basso por sua valorosa e desprendida colaboração, por tratar meu estudo como algo realmente importante e por estar sempre disponível mesmo diante de seu dia-a-dia cheio de atribuições.

Agradeço ao Professor Márcio Chimelli por seu desprendimento e disponibilidade, sempre ajudando nos momentos difíceis e por ter tornado possível fotografar as células desse trabalho. Muito Obrigada.

Por fim, agradeço a todos os revezes da vida e a todos os meus desamores, que constituíram pedras com as quais ao invés de construir um muro, levantei uma escada que me trouxe até aqui.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
2.1. OBJETIVO GERAL	4
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
3. REVISÃO DE LITERATURA	5
3.1. PATOLOGIA E FUNÇÕES DO CRESCIMENTO CELULAR	5
3.2. PATOLOGIA DA DIFERENCIAÇÃO CELULAR	6
3.3. ADAPTAÇÕES CELULARES DE CRESCIMENTO	7
3.4. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES DA DIFERENCIAÇÃO CELULAR:	
ANAPLASIA, METAPLASIA E DISPLASIA	10
3.5. A DOENÇA E SUAS CAUSAS	13
3.5.1. INJÚRIA CELULAR, REAÇÕES CELULARES E REPARO TECIDUAL	14
3.6. MORTE CELULAR	15
3.7. CÂNCER	17
3.7.1. NOMENCLATURA	19
3.8. CONTROLE DO CÂNCER	20
3.9. CÂNCER DO COLO UTERINO	21
3.10. PROGRAMAS DE RASTREAMENTO CITOLÓGICO	23
3.11. COLO UTERINO E SUAS REGIÕES	26
3.12. COLETA DE AMOSTRA PARA CITOLOGIA CERVICAL	26
3.13. TERMINOLOGIA E SISTEMAS PARA RELATO DE RESULTADOS EM CITOLOGIA CERVICAL	28
3.14. ACURÁCIA DIAGNÓSTICA E CONTROLE DE QUALIDADE	29
3.14.1. GARANTIA INTERNA E EXTERNA DA QUALIDADE	31
3.14.2. ADEQUAÇÃO E ESCRUTÍNIO DA AMOSTRA	36
3.15. EPITÉLIO DO CÉRVIX UTERINO	38
3.15.1. CÉLULAS NORMAIS DO EPITÉLIO CERVICAL	38
3.15.2. ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS	40
3.15.3. CÉLULAS METAPLÁSICAS	44
4. MATERIAL	46
5. MÉTODOS	48
5.1. ANÁLISE DOS ESFREGAÇOS	48
5.2. REVISÃO E SEMIQUANTIFICAÇÃO DOS CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS UTILIZADOS PARA A INTERPRETAÇÃO DOS ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL	49
5.2.1. DESCRIÇÃO DE ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS INDICATIVAS DE ANORMALIDADES EM CÉLULAS DE MATERIAL CERVICAL	50
5.2.1.1. Células escamosas atípicas (ASC)	50
5.2.1.2. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)	51
5.2.1.3. Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)	52
5.2.1.4. Carcinoma escamoso invasor	55
5.2.1.5. Células glandulares atípicas (AGC)	55
5.2.1.6. Adenocarcinoma <i>in situ</i>	56
5.2.1.7. Adenocarcinoma invasor	57
5.2.2. SEMIQUANTIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS UTILIZADOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL	58

5.3. CODIFICAÇÃO PROPOSTA PARA AS CATEGORIZAÇÕES GERAL E ESPECÍFICA DOS ESFREGAÇOS, COM DIVISÃO EM GRUPOS E SUBGRUPOS POSSÍVEIS DE CLASSIFICAÇÃO	61
5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	64
6. RESULTADOS	66
7. DISCUSSÃO	93
8. CONCLUSÕES.....	108
9. REFERÊNCIAS	109
 APÊNDICE 1 – MODELO DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ENTREGUE ÀS PACIENTES CUJO MATERIAL FOI UTILIZADO NO ESTUDO.	 120
APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO ENTREGUE AOS PROFISSIONAIS DOS LABORATÓRIOS PARTICIPANTES.....	122
APÊNDICE 3 – LAUDO PADRÃO UTILIZADO PELOS OBSERVADORES PARA O RELATO DOS RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DOS ESFREGAÇOS UTILIZANDO A PADRONIZAÇÃO PROPOSTA.....	124
APÊNDICE 4 – RELAÇÃO DOS ESFREGAÇOS E SEUS RESPECTIVOS RESULTADOS CODIFICADOS UTILIZADOS PARA AS ANÁLISES POR GRUPOS E SUBGRUPOS DE CLASSIFICAÇÃO.....	127
ANEXO 1 – COLORAÇÃO DE SHORR MODIFICADA (Fonte: Protocolo de coloração utilizado pelo profissional do Laboratório 1).....	129
ANEXO 2 – COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU MODIFICADA (Fonte: Protocolo de coloração utilizado pelo profissional do Laboratório 2).....	131

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - PRINCIPAIS PROCEDIMENTOS EMPREGADOS NOS LABORATÓRIOS PARTICIPANTES PARA O PREPARO DAS AMOSTRAS CEDIDAS PARA O ESTUDO, INCLUINDO COLETA, FIXAÇÃO, TRANSPORTE E COLORAÇÃO EMPREGADAS.....	47
QUADRO 2 - SEMIQUANTIFICAÇÃO, EM CRUZES, DOS PRINCIPAIS CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS UTILIZADOS PARA DISCERNIMENTO ENTRE OS VÁRIOS GRAUS DE ALTERAÇÃO QUE AS CÉLULAS ESCAMOSAS PODEM APRESENTAR EM ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL.....	59
QUADRO 3 - SEMIQUANTIFICAÇÃO, EM CRUZES, DOS PRINCIPAIS CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS UTILIZADOS PARA DISCERNIMENTO ENTRE OS VÁRIOS GRAUS DE ALTERAÇÃO QUE CÉLULAS GLANDULARES PODEM APRESENTAR EM ESFREGAÇOS CERVICAIS.....	60
QUADRO 4 – GRAU DE VARIAÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES DE 4 OBSERVADORES EM RELAÇÃO ÀS CLASSIFICAÇÕES DE CONSENSO PARA AS AVALIAÇÕES POR SUBGRUPO REALIZADAS PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL.....	74

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CONCORDÂNCIA ENTRE OS RESULTADOS DE 4 OBSERVADORES E O RESULTADO DE CONSENSO NA CATEGORIZAÇÃO POR GRUPOS PARA 46 ESFREGAÇOS DE CITOLOGIA CERVICAL: FREQUÊNCIA DE DISTRIBUIÇÃO DE 230 OBSERVAÇÕES INDIVIDUAIS ..	67
TABELA 2 - CONCORDÂNCIA GLOBAL ENTRE 4 OBSERVADORES NA CATEGORIZAÇÃO POR GRUPOS PARA 46 ESFREGAÇOS DE CITOLOGIA CERVICAL: FREQUÊNCIA DE DISTRIBUIÇÃO DE 276 OBSERVAÇÕES PAREADAS	67
TABELA 3 – CONCORDÂNCIA ENTRE OS RESULTADOS DE 4 OBSERVADORES E O RESULTADO DE CONSENSO NA CATEGORIZAÇÃO POR SUBGRUPOS PARA 46 ESFREGAÇOS DE CITOLOGIA CERVICAL: FREQUÊNCIA DE DISTRIBUIÇÃO DE 230 OBSERVAÇÕES INDIVIDUAIS ..	68
TABELA 4 - CONCORDÂNCIA GLOBAL ENTRE 4 OBSERVADORES NA CATEGORIZAÇÃO POR SUBGRUPOS PARA 46 ESFREGAÇOS DE CITOLOGIA CERVICAL: FREQUÊNCIA DE DISTRIBUIÇÃO DE 276 OBSERVAÇÕES PAREADAS	68
TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DE 4 OBSERVADORES E DO CONSENSO PARA A CLASSIFICAÇÃO DE 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL, DIVIDIDOS EM 9 CATEGORIAS: SOMATÓRIO PARA 184 OBSERVAÇÕES	69
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DE CADA OBSERVADOR E DO CONSENSO PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL, DIVIDIDOS EM 9 CATEGORIAS	69
TABELA 7 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES EM ANORMALIDADES EPITELIAIS EM RELAÇÃO AO CONSENSO PARA GRUPOS.....	70
TABELA 8 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES EM ANORMALIDADES EPITELIAIS EM RELAÇÃO AO CONSENSO PARA SUBGRUPOS .	70
TABELA 9 – ANÁLISE DE ACURÁCIA INTEROBSERVADORES PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS EM RELAÇÃO AO CONSENSO: VALORES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE PARA CLASSIFICAÇÕES SUSPEITA X NEGATIVA	71
TABELA 10 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES, EM RELAÇÃO AO CONSENSO, PARA CLASSIFICAÇÃO DE ESFREGAÇOS COMO NEGATIVAS PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS	72
TABELA 11 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES, EM RELAÇÃO AO CONSENSO, PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS NO GRUPO DE CLASSIFICAÇÃO CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS (ASC)	72
TABELA 12 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES, EM RELAÇÃO AO CONSENSO, PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS NO GRUPO DE CLASSIFICAÇÃO LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL)	72
TABELA 13 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES, EM RELAÇÃO AO CONSENSO, PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS NO GRUPO DE CLASSIFICAÇÃO LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL).....	72
TABELA 14 - COMPARAÇÃO PELO TESTE χ^2 ENTRE OS RESULTADOS APRESENTADOS PELOS OBSERVADORES 2 E 3 ANTES E DEPOIS DA SUGESTÃO DE APLICAÇÃO DA PADRONIZAÇÃO DE CRITÉRIOS ESTABELECIDO PARA ESTE TRABALHO PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS EM CITOLOGIA CERVICAL ..	75

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - VARIAÇÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL NA CATEGORIA CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS (ASC).....	76
FIGURA 2 - VARIAÇÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL NA CATEGORIA LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL)	76
FIGURA 3 - VARIAÇÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL NA CATEGORIA LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL)	77
FIGURA 4 - VARIAÇÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL NA CATEGORIA ADENOCARCINOMA INVASOR . 77	
FIGURA 5 - VARIAÇÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL NA CATEGORIA CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS (AGC) EM ASSOCIAÇÃO COM LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL)	78
FIGURA 6 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 14 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS, NÃO SE PODE EXCLUIR LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (ASC-H) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).	79
FIGURA 7 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 16 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS, DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASC-US) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	80
FIGURA 8 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 23 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS, DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASC-US) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	81
FIGURA 9 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 35 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS, NÃO SE PODE EXCLUIR LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (ASC-H) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	82
FIGURA 10 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 5 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) ASSOCIADA A EFEITOS CITOPÁTICOS DE INFECÇÃO POR HPV DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Shorr (400x).....	83
FIGURA 11 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 8 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Shorr (400x).....	84

FIGURA 12 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 17 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	85
FIGURA 13 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 22 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	86
FIGURA 14 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 31 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	87
FIGURA 15 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 1 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL) – DISPLASIA MODERADA, DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Shorr (400x).	88
FIGURA 16 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 37 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL) – DISPLASIA MODERADA DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	89
FIGURA 17 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 39 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS DE ADENOCARCINOMA INVASOR ENDOCERVICAL DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	90
FIGURA 18 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 21 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CLASSIFICAÇÃO COMO CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS (AGC) EM ASSOCIAÇÃO COM LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	91
FIGURA 19 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DO ESFREGAÇO 34 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CLASSIFICAÇÃO COMO CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS (AGC) EM ASSOCIAÇÃO COM LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGC – Células Glandulares Atípicas

AIS – Adenocarcinoma *in situ*

AMA – *American Medical Association*

ASC – Células Escamosas Atípicas

ASC-H - Células Escamosas Atípicas, não se pode excluir Lesão escamosa de alto grau

ASCP – *American Society of Clinical Pathology*

ASC-US - Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado

DIU – Dispositivo Intrauterino

DNA – Ácido desoxirribonucléico

EUA – Estados Unidos da América

HPV – Papilomavírus Humano

HSIL – Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

JEC – Junção escamo-colunar

LSIL - Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

OMS – Organização Mundial da Saúde

RESUMO

A neoplasia cervical constitui um problema de saúde pública em âmbito mundial, estimando-se que seja a terceira mais comum na população feminina, de prevalência vinculada ao grau de subdesenvolvimento do país. As ações para seu controle contam com tecnologias acessíveis que permitem o diagnóstico precoce e a cura em 100% dos casos. O exame citológico de Papanicolaou, utilizado para a detecção de lesões precursoras, tem significado um avanço na prevenção de câncer cervical, embora no Brasil os programas existentes ainda não tenham reduzido consideravelmente o número de casos. Porém, ocorrem erros devidos à coleta e preparação do material e a falhas na detecção ou na interpretação das alterações celulares significantes. Este trabalho visou estudar a variação interobservadores na categorização citológica de material cervical, antes e após o estabelecimento de critérios morfológicos padronizados, para a interpretação de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. Para tanto, foram avaliados 46 esfregaços de citologia cervical por 4 observadores, responsáveis por laboratórios de pequeno porte nos Estados do Paraná e Santa Catarina, de acordo com seus procedimentos rotineiros, após consentimento informado das respectivas pacientes. Os mesmos esfregaços foram revisados por dois dos observadores, de acordo com critérios morfológicos baseados na literatura recente e no consenso mundial segundo o Sistema Bethesda para citologia cervical, incluindo-se uma semiquantificação dos principais critérios utilizados para discernimento entre os diferentes graus de alterações, e submetidas ao consenso de dois observadores no Laboratório de Citologia Clínica da UFPR. Ao todo, foram realizadas 322 observações individuais, de acordo com grupos e subgrupos de classificação, comparando-se os resultados dos participantes entre si e em relação ao consenso. As frequências das observações foram: negativo para lesão intraepitelial ou malignidade 65,2%; células escamosas atípicas (ASC) 5,4%; lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) 12%; lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) 11,4%; carcinoma escamoso invasor 1,1%; células glandulares atípicas (AGC) 1,6%; adenocarcinoma *in situ* (AIS) 0,5%; adenocarcinoma invasor 0,5%; alterações mistas 2,2%. Esses resultados indicam a prevalência de resultados suspeitos ou positivos de 34,8% pelos observadores, contra a prevalência de 56,5%, do consenso. Observou-se percentagens globais médias de concordância de 76,8 % e 67,4 % e índices *kappa* de 0,5 e 0,3 para grupos e subgrupos, respectivamente, indicando menor concordância em relação aos subgrupos. Quando os esfregaços foram considerados como suspeitos e negativos, a sensibilidade média dos observadores participantes foi de 56,7% e a especificidade média, de 93,8%. No entanto, a percentagem global média de concordância para ASC foi de 15,0%; para LSIL, de 32,5% e para HSIL, de 50,0%. Assim, observou-se maior concordância para os grupos de classificação, e menor prevalência e concordância mais baixa dos observadores em relação ao consenso para esfregaços suspeitos. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa na comparação entre os resultados concordantes e discordantes com o consenso nas avaliações antes e depois da padronização (teste χ^2 ; $p > 0,05$). A padronização de critérios e o estudo das variações podem contribuir para a melhoria da qualidade.

ABSTRACT

The cervical neoplasia constitutes a worldwide problem of public health, considered the third more common in the feminine population, whose prevalence is directly linked to the degree of the country underdevelopment. The actions for control count on accessible technologies for the precocious diagnosis and the cure in 100% of the cases, when diagnosed in initial phase. The Papanicolaou test, used for the detection of precursor lesions, determined a progress in the prevention of cervical cancer, however in Brazil, a decrease in the rates of its incidence had not been observed. Even so, mistakes happen during the collection and preparation of the material and failure in detection or in interpretation of abnormal morphological features. The aim of this work was to study the inter-observers variation in the cytological categorizations of cervix-vaginal material, before and after the establishment of standardized morphologic approaches, for the interpretation of pre- and neoplastic lesions. It were utilized a 46-slide set of cervical cytology for 4 observers, responsible for small laboratories in the states of Paraná and Santa Catarina, after patient informed consent, in agreement with its routine procedures. The same slides were revised by two of the observers, in agreement with morphologic approaches based on the recent literature and in the world consensus according to the Bethesda System for cervix-vaginal cytology, including a semi-quantification of the main approaches used for discernment among the different degrees of alterations submitted to the consensus of two observers' of the Laboratory of Clinical Cytology in UFPR. It was analyzed 322 individual observations, in agreement with groups and sub-groups classification, being compared between the 4 cytologists related to the consensus. The frequencies of the observations were: negative for intraepithelial lesion or malignancy 65.2%; atypical squamous cells (ASC), 5.4%; low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 12%; high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), 11.4%; invasive squamous cell carcinoma 1.1%; atypical glandular cells (AGC) 1.6%; adenocarcinoma *in situ* (AIS) 0.5%; invasive adenocarcinoma 0.5%; mixed alterations 2.2%. Those results indicate the prevalence of suspicious or positive results of 34.8% for the observers, against the consensus prevalence of 56.5%. It was observed averages of global concordance of 76.8% and 67.4% and unweighted kappa indexes of 0.5 and 0.3 for groups and sub-groups, respectively, indicating smaller agreement in relation to the sub-groups. When the slides were considered as suspicious and negatives, the observers' medium sensitivity was 56.7% and specificity 93.8%. However, the global concordance for ASC was 15.0%; LSIL, 32.5%, and HSIL, 50.0%. Thus, good agreement was observed for the classification groups, and lesser prevalence and concordance related to the consensus for suspicious slides. Statistically significant difference was not verified in the comparison for the results in the evaluations before and after the standardization (χ^2 test; $p > 0.05$). The criteria padronization and variation knowledge contributes for the quality of the Pap test.

1. INTRODUÇÃO

A neoplasia cervical constitui um problema de saúde pública em âmbito mundial, estimando-se que seja a terceira mais comum na população feminina, sendo superada apenas pelos cânceres de pele não melanoma e de mama. Este tipo de câncer representa 10% de todos os tumores malignos em mulheres em todo o mundo, sendo a segunda neoplasia que causa mais mortes (CEBES, 2001; INCA, 2001; AGUILAR-PEREZ et al., 2003).

As estimativas de incidência de câncer de colo uterino por 100.000 mulheres, para o ano de 2005, são de 22,1 casos no Brasil e 30,2 casos no Estado do Paraná (INCA, 2005).

Esta é uma doença cuja incidência está diretamente vinculada ao grau de subdesenvolvimento do país e que pode ser prevenida, uma vez que as ações para controle contam com tecnologias acessíveis que permitem o diagnóstico precoce e a cura em 100% dos casos diagnosticados em fase inicial, ou seja, quando as lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas estão confinadas no tecido epitelial, ou mesmo quando já invadiram outros tecidos dependendo do caso (CEBES, 2001).

Certas características de comportamento sexual aumentam a chance de exposição a vírus carcinogênicos sexualmente transmissíveis. A promiscuidade sexual, a falta de higiene, a precocidade do início da vida sexual, bem como a variedade de parceiros, tanto da mulher como do seu companheiro, estão relacionados com um maior risco para desenvolvimento de câncer do colo uterino. Esses fatos sugerem que os hábitos sexuais contribuem para a propagação de agentes sexualmente transmissíveis, capazes de induzir o câncer (BRASIL, 2004).

Os Programas de Detecção Oportuna de Câncer Cervical têm sido efetivos na grande maioria dos países desenvolvidos. Uma ampla cobertura, bem como elevados padrões de qualidade nos programas de detecção, são fatores importantes para uma diminuição altamente significativa (90%) do câncer cervical nos países Nórdicos, Canadá e EUA. Por outro lado, esta situação não

tem sido observada em países em desenvolvimento, devido à baixa cobertura e aos baixos padrões de qualidade dos serviços (AGUILAR-PEREZ et al., 2003). Em nosso meio, o carcinoma de colo uterino ainda apresenta elevada morbimortalidade, pela ineficácia das rotinas de prevenção e de diagnóstico precoce (PALO et al., 2002).

O desenvolvimento da citologia cervical esfoliativa, também conhecida como exame de Papanicolaou, utilizado para a detecção de lesões precursoras, significou um avanço na prevenção de câncer cervical em mulheres com vida sexual ativa (UTAGAWA et al., 2000; PINHO e MATTOS, 2002). Nesse exame, células epiteliais do cérvix uterino presentes em esfregaços fixados e corados são avaliadas de acordo com critérios morfológicos pré-estabelecidos, pelos quais se pode classificar o material como compatível com a normalidade, ou com alterações reativas ou degenerativas, lesões intraepiteliais, ou mesmo carcinomas (BETHESDA, 2001). Embora a realização do esfregaço cervical de rotina seja o método de maior sucesso já desenvolvido para prevenção do câncer, não é perfeito. Podem ocorrer erros se alterações celulares significantes não são vistas pelo microscopista, embora sejam mais comuns erros na coleta ou na preparação da amostra, ou mesmo devido a informações clínicas inadequadas, condições responsáveis pela maioria dos resultados falso-negativos (LEMAY e MEISELS, 1999). LAZCANO-PONCE et al., 1998, em um estudo feito no México encontraram pobre reprodutibilidade com uma taxa total de 35% de resultados falso-negativos no teste de Papanicolaou.

De acordo com SUESCÚN (1990), RODRÍGUEZ et al. (1991), McGOOGAN et al. (1998), SHIRATA et al. (1998), OPS (1999), FILIPPIN et al. (2000), ELEUTÉRIO JÚNIOR (2002), LONGATTO et al. (2002) e ROBERSON et al. (2002), a qualidade do esfregaço é fundamental em citologia para a prevenção do câncer do colo uterino, fazendo-se necessária a implantação de programas para controle de qualidade que garantam, sobretudo, a qualidade da amostra coletada, sem a qual não é possível uma boa leitura e, conseqüentemente, um bom diagnóstico. Outro requisito primordial, e que tem constituído uma dificuldade, é a utilização de critérios morfológicos bem

definidos e que permitam o discernimento preciso entre os diversos graus de alteração das células, relativas a possíveis anormalidades epiteliais, presentes no esfregaço permitindo a obtenção de laudos mais acurados e com menor variabilidade interobservadores. Neste sentido, sem dúvida, é relevante a experiência de cada observador e a segurança com que é capaz de interpretar as características morfológicas observadas.

A revisão de esfregaços cervicais é uma ferramenta indispensável para acessar critérios morfológicos de interpretação e monitorar o desempenho do laboratório, embora não seja adequada para checar a confiabilidade de um citologista. A concordância intra e interobservadores em um dado laboratório determina a confiabilidade dos critérios de interpretação e revela a possibilidade de melhorar a consistência diagnóstica. O diagnóstico diferencia entre doença e saúde e é baseado na avaliação de sinais e sintomas e em critérios morfológicos observados ao microscópio ótico (ROMBACH et al., 1987).

Dadas as conseqüências potencialmente sérias do citodiagnóstico cervical, seu controle de qualidade não deveria estar restrito à descrição passiva das variações intra e interobservadores existentes. Estudos acerca dessas variações podem trazer benefícios na medida em que apontem sugestões para diminuir tais diferenças, direcionando para o uso de padrões bem definidos tanto no que diz respeito aos critérios citomorfológicos, quanto à aplicação uniforme de tais critérios.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Estudar a variabilidade interobservadores na categorização citológica de material cervical, antes e após o estabelecimento de critérios morfológicos padronizados, para a interpretação de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Estudar a variabilidade interobservadores na interpretação de esfregaços de material cervical, em laboratórios de citopatologia de pequeno porte nos Estados do Paraná e Santa Catarina.
- ❖ Realizar uma revisão dos critérios morfológicos para as alterações celulares que podem estar presentes em lâminas de material cervical, com base na literatura recente e no consenso mundial segundo o Sistema Bethesda.
- ❖ Propor uma semiquantificação dos principais critérios utilizados para discernimento entre os diferentes graus de alterações celulares em lâminas de material cervical.
- ❖ Propor uma padronização baseada na revisão dos critérios e na semiquantificação de alguns deles, com o intuito de minimizar as divergências interobservadores e contribuir para melhoria no resultado do exame citológico
- ❖ Confrontar os resultados obtidos por diferentes observadores em análises de material cervical realizadas previamente e após conhecimento da padronização proposta neste trabalho.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. PATOLOGIA E FUNÇÕES DO CRESCIMENTO CELULAR

Há duas formas principais de crescimento de organismos multicelulares: aumento do número ou do tamanho das células. O aumento do número de células é regulado por três fatores: intervalo entre uma mitose e outra, que depende do ciclo celular, fração de células que participam do processo proliferativo e velocidade de perda celular (TAMAYO, 1987; COTRAN et al., 1994). A proliferação de células normais e patológicas supõe um incremento no número de células como consequência de haver mais produção do que morte. Em adultos que já não crescem, o número de células produzidas deve ser igual ao de perdidas (TAMAYO, 1987).

Na idade adulta a replicação celular é um processo importante que contribui para a manutenção da arquitetura e para a função dos tecidos normais, sendo importante também a diferenciação celular (TAMAYO, 1987).

A renovação celular é o mecanismo responsável pela preservação do nível de função necessário em presença de um índice de reposição elevada de determinadas células especializadas. É um requerimento essencial de tecidos como epiderme, medula óssea, trato gastrintestinal, endométrio e túbulos seminíferos, nos quais as demandas funcionais e metabólicas impõem a perda massiva e contínua ou periódica de elementos maduros. A renovação celular não está restrita aos tecidos mencionados e está presente seja qual for a velocidade de perda de células maduras (TAMAYO, 1987; LODISH et al., 2002).

As células do corpo são divididas em três grupos com base na sua capacidade proliferativa. As células em divisão constante ou lábeis seguem o

ciclo celular de uma mitose a outra, repondo células que estão continuamente sendo destruídas e estão presentes em muitos tecidos, entre eles o epitélio superficial do cérvix uterino. As células quiescentes normalmente demonstram um baixo nível de replicação, mas podem se submeter à rápida divisão em resposta a estímulos, reconstituindo o tecido de origem. Os fibroblastos, em particular, o fazem amplamente, constituindo a resposta do tecido conjuntivo à inflamação (COTRAN et al., 1994). As células permanentes não conseguem se dividir mitoticamente na vida pós-natal. A esse grupo pertencem as células nervosas, as musculares esqueléticas e as cardíacas (COTRAN et al., 1994; LODISH et al., 2002).

Embora as células lábeis e estáveis sejam capazes de promover regeneração, não haverá necessariamente restituição da estrutura normal do tecido. O estroma de suporte das células, particularmente a membrana basal, é necessário para a regeneração organizada, dando suporte para as células em replicação. Quando as membranas basais estão rompidas, as células podem proliferar e produzir massas desorganizadas que não lembram o arranjo original (COTRAN et al., 1994).

A regeneração celular atua através do mesmo mecanismo da renovação, a mitose. Diferencia-se por não fazer parte da reposição normal das células, mas sim de uma resposta à perda repentina ou contínua de grande quantidade de células especializadas devido a algum processo patológico (TAMAYO, 1987; COTRAN et al., 1994). Em tecidos com poucas ou sem células de reserva como fígado, rins e tireóide, a perda de equilíbrio devido às demandas funcionais aumentadas conduz a um tipo de regeneração que não tem paralelo na renovação. A regeneração celular está intimamente relacionada com a reparação de tecidos (TAMAYO, 1987).

3.2. PATOLOGIA DA DIFERENCIAÇÃO CELULAR

O desenvolvimento dos organismos multicelulares é o resultado de dois processos intimamente relacionados: o crescimento e a diferenciação celulares. A diferenciação pode ter lugar em dois níveis: a diferenciação celular propriamente dita, que consiste no aparecimento de células fenotipicamente diferentes a partir de um precursor genotipicamente comum e a morfogênese ou diferenciação histórica, que consiste no agrupamento de células e seus produtos para formar diferentes tecidos e órgãos. O processo de diferenciação refere-se a dois tipos gerais de mecanismos: controle da expressão da informação genética, que o provoca; e renovação ordenada das células que envelhecem como parte da reposição fisiológica dos tecidos, que o mantém. Ocorre uma expressão seletiva de parte do genoma com a repressão do restante da informação, a qual não se perde (TAMAYO, 1987, LODISH et al., 2002). A diferenciação celular se transmite às células filhas na divisão celular, mas o conceito atual de diferenciação não exige irreversibilidade, a não ser em certas células que se encontram num estado de diferenciação terminal, como os neurônios adultos ou eritrócitos que perderam seus núcleos. No processo de diferenciação celular geralmente se atinge um ponto final de função e estrutura estabilizadas (TAKAHASHI, 1982), sendo que as células adquirem uma via metabólica particular e uma morfologia distinta, que são específicas de um tipo conhecido de célula madura e que não se encontram nas mesmas células ou em seus precursores antes da diferenciação (TAMAYO, 1987). Por exemplo, as diferentes estruturas das células nervosas e musculares refletem suas respectivas funções, ressaltando o princípio biológico de que a forma relaciona-se com a função (LODISH et al., 2002).

3.3. ADAPTAÇÕES CELULARES DE CRESCIMENTO

As células podem se adaptar a certos estímulos patológicos alterando seu padrão de crescimento e isso pode refletir em alterações de tamanho, número ou diferenciação das células do tecido afetado (STEVENS e LOWE, 1996).

As células devem ser capazes de se adaptar mesmo sob condições normais ou alterações fisiológicas como, por exemplo, o desenvolvimento das glândulas mamárias e indução da lactação após a gravidez. Adaptações patológicas podem compartilhar os mesmos mecanismos, mas podem também dar à célula a capacidade de sobreviver em seu ambiente e, talvez, escapar da injúria. A adaptação celular, então, é um estado intermediário entre a célula normal e a que sofreu injúria. Há vários tipos de adaptação, sendo que alguns envolvem regulação de receptores celulares específicos envolvidos no metabolismo de certos componentes. Outros estão associados com a indução da síntese de novas proteínas pelas células alvo, como na resposta de “choque térmico”. Outras adaptações envolvem a troca de produção de um tipo de proteína por outro ou marcada superprodução de uma proteína, como é o caso de células que produzem vários tipos de colágeno e proteínas da matriz extracelular em inflamação crônica e fibrose. Essas adaptações, então, envolvem todos os passos do metabolismo celular de proteínas: ligação a receptores, transdução de sinais, transição, regulação de empacotamento e liberação de proteínas (COTRAN et al., 1994).

O crescimento celular pode ser alterado por: redução da velocidade de recolocação das células funcionais especializadas em comparação com a velocidade de desaparecimento e o inverso, ou seja, proliferação que excede as necessidades criadas ou o desgaste fisiológico. O primeiro é considerado atrofia e o segundo hiperplasia (TAMAYO, 1987).

Atrofia é a redução da atividade mitótica das células de reserva com preservação da velocidade normal de perda e o resultado evidente é a queda progressiva da quantidade total de citoplasma especializado. Outra forma de atrofia ocorre por aumento da velocidade de perda celular funcional que não é compensada pela mitose (TAMAYO, 1987; COTRAN et al., 1994). É uma forma de resposta adaptativa caracterizada por diminuição de tamanho devido à redução nos componentes estruturais da célula. Quando está envolvido um número suficiente de células, o tecido ou órgão como um todo diminui, tornando-se atrófico (KOSS, 1992; COTRAN et al., 1994; MITCHINSON et al., 1996; STEVENS e LOWE, 1996). Podem ser apontadas como causas: queda da

demanda de trabalho, perda de inervação, diminuição do suprimento sanguíneo, nutrição inadequada ou perda de estímulo endócrino. As células atróficas não estão mortas, embora possam ter função diminuída. Os mecanismos bioquímicos responsáveis pela atrofia ainda não são completamente compreendidos, mas há um balanço finamente regulado de síntese e degradação protéica nas células normais e, tanto a síntese diminuída quanto o catabolismo aumentado podem causar atrofia. Em muitas situações, a atrofia também é acompanhada por marcado aumento no número de vacúolos autofágicos, estruturas membranosas intracelulares que contêm componentes destinados à destruição e em cujo interior os lisossomos descarregam seus conteúdos hidrolíticos. A atrofia pode progredir a ponto de haver injúria e morte celular, por exemplo, se o suprimento sanguíneo é insuficiente para a manutenção das células (COTRAN et al., 1994; MITCHINSON et al., 1996). Em certos tecidos, a atrofia pode ser microscopicamente reconhecida, por exemplo, como diminuição do número de camadas celulares no epitélio escamoso. Algumas vezes, pode-se identificá-la em material citológico, como ocorre em certos esfregaços do trato genital feminino (KOSS, 1992).

A hiperplasia, ao contrário, refere-se unicamente ao aumento do número de células (TAMAYO, 1987; COTRAN et al., 1994; STEVENS e LOWE, 1996). O termo usado para aumento no tamanho celular é hipertrofia, que não envolve divisão celular. Tanto a hiperplasia quanto a hipertrofia são processos patológicos reativos, autolimitantes e reversíveis quando o estímulo causador desaparece. Com frequência a hipertrofia é de caráter adaptativo. Observa-se hiperplasia em tecidos ou órgãos hormônio dependentes, que podem ser estruturas endócrinas ou não (TAMAYO, 1987; COTRAN et al., 1994). A hiperplasia pode ser fisiológica ou patológica, sendo a fisiológica dividida em hormonal e compensatória. O tipo hormonal é melhor exemplificado pela proliferação do epitélio glandular mamário na puberdade e gravidez e pela hiperplasia do útero grávido. O tipo compensatório ocorre, por exemplo, quando se faz uma hepatectomia parcial. Muitas formas de hiperplasia patológica são casos de estímulo hormonal excessivo ou são efeitos de fatores de crescimento

nas células alvo. Um exemplo de hiperplasia induzida por hormônio é a que ocorre no endométrio, no qual as células respondem ao controle regular de crescimento (KOSS, 1992; COTRAN et al., 1994). Em alguns casos o balanço entre estrógeno e progesterona pode estar comprometido. Isso resulta em aumento absoluto e/ou relativo do estrogênio, com conseqüente hiperplasia das glândulas endometriais. Embora essa causa de hiperplasia seja razão comum para sangramento menstrual anormal, o processo se torna de alguma forma controlado. A hiperplasia patológica constitui uma situação na qual a proliferação cancerosa pode eventualmente surgir. Portanto, pacientes com hiperplasia de endométrio estão em risco de desenvolverem câncer de endométrio. A hiperplasia também é uma resposta importante do tecido conjuntivo na cicatrização, na qual a proliferação de fibroblastos é fundamental. Nessas circunstâncias, fatores de crescimento são os responsáveis. Estes também estão envolvidos com certas infecções virais como as ocasionadas por papilomavírus, que causam verrugas de pele compostas principalmente por massas de epitélio hiperplásico (COTRAN et al., 1994).

Infelizmente, na prática, essas simples definições não são de fácil aplicação. Quase sempre o processo hiperplásico está associado com anormalidades nas células componentes, e o termo hiperplasia atípica tem sido aplicado a tais lesões. Isso pode impor problemas significativos, uma vez que o subsequente curso de tais eventos não pode ser predito. Algumas dessas lesões podem regredir ou se manter inalteradas por anos, enquanto outras podem progredir para câncer se não tratadas. O reconhecimento de hiperplasia, em material citológico não é possível, a menos que as células mostrem anormalidades notáveis, como pode ocorrer na variante atípica (KOSS, 1992).

A hipertrofia refere-se a um aumento no tamanho das células e com tal alteração pode haver um aumento no tamanho do órgão em si (KOSS, 1992; STEVENS e LOWE, 1996). Assim, um órgão hipertrofiado não tem novas células, e sim células maiores. Esse tamanho aumentado não se deve à entrada de fluido, mas à síntese de mais componentes estruturais. A hipertrofia também pode ser fisiológica ou patológica e é causada por demanda funcional aumentada

ou estímulo hormonal específico. O crescimento do útero durante a gravidez envolve também hipertrofia, além da hiperplasia. Como resposta adaptativa, a hipertrofia é bem exemplificada pelo aumento muscular por aumento de demanda de trabalho (COTRAN et al., 1994).

3.4. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES DA DIFERENCIAÇÃO CELULAR: ANAPLASIA, METAPLASIA E DISPLASIA

Vários processos patológicos afetam um único tipo de célula, pois a diferenciação determinou a susceptibilidade. A diferenciação celular parece ocorrer em duas etapas, a primeira é a determinação celular que estabelece, de forma irreversível, as linhagens celulares, e a segunda é a modulação fenotípica que abarca as variações quantitativas da atividade funcional específica dos diversos tipos celulares (TAMAYO, 1987). Há três formas gerais de diferenciação anormal: a primeira é a diferenciação inadequada que pode ser devida à interrupção do processo iniciado numa célula tronco ou a reversão de um estado de diferenciação total a outro de menor especificidade morfológica ou funcional. Este estado anormal de diferenciação é chamado anaplasia, que significa falta de forma. A segunda ocorre quando o fenótipo celular não pertence à variedade comum normalmente existente no tecido. Em geral, o fenótipo anormal é bem diferenciado, mas pode mostrar diferenciação inadequada, isso se chama metaplasia, que significa mudança de forma. A terceira forma é a maturação anormal que tem lugar principalmente em epitélios superficiais e se caracteriza pela presença de células com fenótipo incorreto em uma ou várias das camadas do epitélio. Esta forma anormal é conhecida como displasia, que significa forma alterada (TAMAYO, 1987).

O termo anaplasia é usado quase exclusivamente para células transformadas ou neoplásicas, mas também para outros elementos em rápida proliferação como fibroblastos e células endoteliais na cicatrização de feridas e elementos mesodérmicos dos tecidos embrionários. O conceito de anaplasia é

baseado na correlação entre duas características dos tumores malignos. Quanto mais indiferenciadas as células neoplásicas, isto é, quanto mais parecidas com as embrionárias, maior o grau de anaplasia e maior a malignidade do tumor. Em linguagem patológica atual o termo anaplasia pode significar que as células neoplásicas observadas perderam alguns ou todos os marcadores morfológicos que permitem o reconhecimento de sua origem (TAMAYO, 1987).

Utiliza-se o termo metaplasia para descrever uma transformação reversível de um tipo adulto de tecido em outro tipo, geralmente também adulto (TAMAYO, 1987; KOSS, 1992; COTRAN et al., 1994). É mais provável a aparição de metaplasia em tecidos em processo de proliferação ativa, especialmente em epitélios superficiais ou tumores. Isso ocorre, pois o processo não se deve à transformação direta de células totalmente diferenciadas de um tipo de tecido em outro, seja diretamente ou por diferenciação e re-diferenciação, e sim pela reposição de células diferenciadas maduras durante o processo de renovação celular por outras, que alcançam um estado de diferenciação avançado correspondente a um tecido diferente. Como consequência, a metaplasia revela a potencialidade que as células de reserva têm de se diferenciarem em mais de um tipo celular (TAMAYO, 1987). Pode representar também uma substituição adaptativa de células mais sensíveis a estresse por outras capazes de resistir melhor ao ambiente adverso (COTRAN et al., 1994; STEVENS e LOWE, 1996). O tipo mais comum, chamado de metaplasia escamosa, seria a substituição do epitélio colunar, por exemplo do endocervix ou do epitélio ciliado dos brônquios, por epitélio escamoso (KOSS, 1992; COTRAN et al., 1994; STEVENS e LOWE, 1996). Embora a metaplasia epitelial seja considerada como um mecanismo de defesa pode provocar efeitos adversos. No trato respiratório, por exemplo, permite a sobrevivência das células, mas leva à perda de importante mecanismo de proteção, a secreção de muco (COTRAN et al., 1994).

Não existem formas fisiológicas ou normais de metaplasia, embora às vezes esta seja tão silenciosa e facilmente reversível que parece excessivo chamá-la de patológica. A metaplasia pode estar associada com inflamação crônica ou estímulos hormonais (TAMAYO, 1987; KOSS, 1992). A substituição

epitelial pode ser parcial ou total e o epitélio escamoso resultante pode ser maduro ou imaturo (KOSS, 1992). A metaplasia não parece ir além da modulação fenotípica e não se conhecem casos de mudança na determinação celular, por exemplo, um tecido epitelial se transformar em uma estrutura mesenquimática ou vice-versa (TAMAYO, 1987). Segundo KOSS (1992), embora a metaplasia seja citada como um dos passos no desenvolvimento do câncer de pulmão e certas lesões intraepiteliais malignas tenham características semelhantes às da metaplasia, a relação entre os dois eventos não é clara.

A displasia apresenta algumas alterações celulares que se sobrepõem às que caracterizam a neoplasia, sugerindo que, embora esta ainda não esteja presente, pode-se esperar que se desenvolva no futuro (MITCHINSON et al., 1996).

“No cérvix, o termo é aplicado a um espectro de reações heteroplásicas envolvendo epitélio escamoso estratificado ou metaplásico. Como o termo indica, esse grupo de reações é caracterizado por malformação ou desenvolvimento desordenado, que se manifesta morfológicamente por variações na maturação citoplasmática, em associação com certas anormalidades nucleares” (PATTEN, 1966; PATTEN, 1969). Fundamentalmente, a displasia é uma reação à injúria nuclear, uma vez que um estímulo agindo em epitélio normal resulta em algumas alterações morfológicas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), displasia é uma lesão na qual parte da espessura do epitélio é composta por células mostrando vários graus de atipia (BIBBO, 1997).

3.5. A DOENÇA E SUAS CAUSAS

Os quatro aspectos da doença que formam a essência da patologia são: sua causa ou etiologia, seus mecanismos de desenvolvimento ou patogênese, alterações morfológicas induzidas nas células e órgãos do corpo e conseqüências de tais alterações, ou seja, seu significado clínico.

A célula normal está confinada em uma estreita variação de funções e estrutura, ditada por programas genéticos de metabolismo, diferenciação e especialização, pela disponibilidade de substratos metabólicos. Diante de constantes alterações fisiológicas e ambientais, se as células fossem sistemas estáticos e rígidos, as modificações em seu redor afetariam profundamente as funções dos tecidos (STEVENS e LOWE, 1996). Os mecanismos homeostáticos entram em ação em situações fisiológicas e também para amenizar danos sofridos como resposta a processos patológicos. As células podem adaptar-se aos estímulos lesivos modificando-se para alcançar um novo estado constante de metabolismo e estrutura que as deixe mais aptas a sobreviver (COTRAN et al., 1994; STEVENS e LOWE, 1996). O que distingue doença é que a natureza ou grau da mudança ambiental é suficientemente severo para causar dano significativo na estrutura ou função do corpo (MITCHINSON et al., 1996). Se os limites de resposta adaptativa a um estímulo são excedidos, ou em certas instâncias quando a adaptação não é possível, segue-se uma seqüência de eventos conhecidos como injúria celular, que é reversível até certo ponto. A interação entre as injúrias e como o corpo reage é a essência de como a doença ocorre. Se o estímulo persiste ou é muito acentuado, a célula pode sofrer injúria irreversível e morrer. A morte celular é um dos eventos mais cruciais na patologia, afetando todos os tipos celulares e sendo a principal consequência de isquemia, infecções, ação de toxinas e reações imunes (COTRAN et al., 1994).

3.5.1. INJÚRIA CELULAR, REAÇÕES CELULARES E REPARO TECIDUAL

Virtualmente todas as formas de injúria a órgãos começam com alterações moleculares ou estruturais em células, um conceito iniciado no século XIX por Rudolf Virchow, conhecido como pai da patologia moderna (COTRAN et al., 1994).

Manifestações microscópicas de injúria celular incluem: vacuolização citoplasmática anormal, que precede a desintegração completa do citoplasma por

perda da semi-permeabilidade da membrana plasmática, homogeneização nuclear, cariopcnose e cariorrexis, entre outros (KOSS, 1992).

Certas funções celulares anormais podem ser detectadas quimicamente, por exemplo, falha na síntese de uma molécula, como a insulina. Injúrias mais severas levam a alterações visíveis ao exame histológico, como danos a organelas, alterações de gorduras, entre outras, que indicam lesão celular, não necessariamente irreversível. A injúria irreversível pode levar à morte celular por necrose ou apoptose (MITCHINSON et al., 1996; STEVENS e LOWE, 1996).

As reações à injúria têm sido mantidas durante a evolução e uma delas é a inflamação. A resposta inflamatória está intimamente ligada ao processo de reparo (KOSS, 1992; COTRAN et al., 1994). A inflamação serve para destruir, diluir ou isolar o agente causador da injúria, mas, por outro lado, põe em movimento uma série de eventos que, sempre que possível, cicatrizam e reconstituem o tecido danificado. A resposta inflamatória ocorre no tecido conjuntivo vascularizado e é dividida em aguda e crônica. A aguda é de duração relativamente curta - minutos, horas ou poucos dias – e suas principais características são exudação de fluido e proteínas plasmáticas, com formação de edema, e a migração de leucócitos predominantemente neutrófilos. A crônica tem maior duração e está associada com a presença de linfócitos e macrófagos e com a proliferação de vasos sangüíneos e tecido conjuntivo (COTRAN et al., 1994).

O reparo começa durante as primeiras fases da inflamação, mas se completa geralmente após a neutralização da causa da injúria. Durante o reparo, o tecido danificado é recolocado por regeneração das células parenquimais nativas ou por preenchimento do defeito com fibroblastos, na cicatrização ou, mais comumente, por uma combinação desses dois processos (KOSS, 1992; COTRAN et al., 1994).

Em geral, as células agredidas desativam genes de manutenção que codificam proteínas estruturais e expressam em grande quantidade os genes de estresse celular, os quais codificam uma série de proteínas com funções de organização e proteção celular. Muitas das proteínas de estresse celular foram descritas inicialmente ao estudar a resposta ao choque térmico e, por isso, esse é

um dos grupos principais. Uma prova de sua importância biológica fundamental reside no fato de que muitas delas estão entre os produtos gênicos mais preservados ao longo da evolução. Entre as proteínas de choque térmico, as menores associam-se transitoriamente a proteínas normais ou lesadas para protegê-las de agressões (STEVENS e LOWE, 1996).

Outras manifestações, que indicam adaptação celular à injúria, podem ser observadas microscopicamente, como: perda de cílios, comum em células glandulares do endocérvix; redução das junções celulares com aparecimento de maior número de células epiteliais isoladas; presença de partículas fagocitadas e multinucleação (KOSS, 1992).

3.6. MORTE CELULAR

A incapacidade para adaptar-se com êxito faz a célula fracassar em sua função e pode provocar uma lesão sub-letal ou a morte celular (STEVENS e LOWE, 1996).

A necrose, tipo mais comum de morte celular por estímulo exógeno, ocorre após isquemia ou injúria química, com ruptura celular, desnaturação e coagulação das proteínas citoplasmáticas, quebra das organelas, perda da estrutura citoplasmática e alterações nucleares, com formação de fragmentos reconhecíveis microscopicamente. O dano à membrana leva à indefinição dos bordos celulares, e pode também causar perda das propriedades adesivas normais (KOSS, 1992; MITCHINSON et al., 1996). Uma característica importante da necrose é vir, muitas vezes, acompanhada de reação inflamatória (MITCHINSON et al., 1996).

A apoptose é um evento mais regulado, que é desenhado para a eliminação normal de células que já não são mais necessárias, durante a embriogênese e em vários processos fisiológicos (KOSS, 1992; COTRAN et al., 1994). Uma endonuclease específica, aparentemente cliva o DNA, resultando em alterações celulares características (KOSS, 1992). Depois de perder especializações e

junções com as demais, a célula divide-se em vários fragmentos chamados corpos apoptóticos, que são reconhecidos e fagocitados pelas células adjacentes (STEVENS e LOWE, 1996). Seus principais achados morfológicos são: condensação e fragmentação da cromatina. Embora os mecanismos de necrose e apoptose difiram, há sobreposição entre os dois processos (KOSS, 1992; COTRAN et al., 1994).

A interrupção do suprimento sanguíneo ou isquemia, causa mais comum de hipóxia, é um dos eventos que pode levar à injúria ou à morte celular. Na ocorrência de hipóxia ou dano às mitocôndrias há prejuízo na produção de ATP, que desempenha papel fundamental na manutenção das bombas responsáveis pelas trocas iônicas celulares. A entrada de sódio e água provavelmente contribui para que as células inchem, conferindo-lhes aspecto nebuloso. O aumento de cálcio no citoplasma produz uma ativação enzimática descontrolada com conseqüências nocivas, sendo uma via final comum a múltiplas causas de morte celular. Metabólitos de oxigênio altamente reativos e radicais livres também podem ter vários efeitos lesivos. Os alvos principais da lesão celular são membranas, mitocôndrias, citoesqueleto e DNA. Devido à interdependência, a lesão de um sistema celular provoca lesões secundárias em outros (STEVENS e LOWE, 1996).

3.7. CÂNCER

As neoplasias surgem a partir de alterações no material genético, que se transmitem às novas células geradas a partir das alteradas. Estudos recentes têm demonstrado que, na maioria dos tumores, há uma alteração em genes chave para o controle do crescimento celular (STEVENS e LOWE, 1996).

Em geral um dado câncer não pode ser atribuído inteiramente a um único evento ou causa. Muitas evidências indicam que a gênese do câncer requer, como regra, que vários eventos independentes e raros ocorram juntos em uma célula.

Com base em algumas estatísticas, pode-se estimar que entre três e sete eventos ao acaso, cada um com baixa probabilidade, são tipicamente requeridos para transformar uma célula normal em cancerosa (ALBERTS et al., 1994).

O corpo sadio é um tipo peculiar de sociedade onde a regra é o auto-sacrifício, ao invés da competição. Todas as linhagens de células somáticas morrem sem deixar progênie, dedicando sua existência a dar suporte para células germinativas, que têm chance de sobreviverem sozinhas. Mutações, competição e seleção natural operando na população de células somáticas são ingredientes básicos do câncer, doença na qual células individuais mutantes começam a prosperar em detrimento das vizinhas, mas acabam destruindo a sociedade celular e morrendo (ALBERTS et al., 1994).

Neoplasia significa novo crescimento. O termo tumor foi originalmente aplicado ao inchaço causado pela inflamação (COTRAN et al., 1994; MITCHINSON et al., 1996; STEVENS e LOWE, 1996). Neoplasmas também podem induzir inchaços, mas há muito tempo não se faz uso da palavra tumor em situações não-neoplásicas, de tal forma que o termo hoje é considerado sinônimo de neoplasma. Câncer é o termo comum para os neoplasmas malignos (COTRAN et al., 1994; STEVENS e LOWE, 1996). Tem sido surpreendentemente difícil desenvolver uma definição acurada para neoplasma. Em 1952, o oncologista britânico Rupert Willis conseguiu uma aproximação: “um neoplasma é uma massa anormal de tecido, cujo crescimento não é coordenado, excede aquele dos tecidos normais e persiste da mesma maneira após cessar o estímulo que provocou a mudança.” A aparente autonomia não é completa, pois o neoplasma depende do organismo para sua nutrição e suprimento vascular e muitas formas de neoplasia também requerem suporte endócrino (COTRAN et al., 1994).

Para o crescimento descontrolado, mais de 50% das células filhas devem permanecer como células tronco ou o processo de diferenciação deve estar desarranjado, de modo que as células filhas, em sua rota, continuem a se dividir indefinidamente, prevenindo a morte ou descarte no fim da linha de produção (ALBERTS et al., 1994; MITCHINSON et al., 1996).

Todos os tumores benignos e malignos têm dois componentes básicos: células neoplásicas proliferantes, que constituem seu parênquima, e estroma de suporte feito de tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. Embora as células parenquimais representem a borda proliferativa dos neoplasmas e, assim, determinem sua natureza, o crescimento e evolução são criticamente dependentes do estroma (COTRAN et al., 1994). As células tumorais devem, por exemplo, estimular o desenvolvimento de novos vasos que lhe tragam nutrientes e oxigênio requeridos para o crescimento (ALBERTS et al., 1994). Além do suprimento de sangue adequado, o tecido conectivo provê a estrutura para o parênquima (COTRAN et al., 1994).

Na maioria dos neoplasmas benignos e malignos, as células parenquimais assemelham-se como se fossem todas derivadas de uma única célula. Raramente há uma diferenciação divergente criando tumores mistos, como os tumores mistos de glândulas salivares, nos quais há componentes epiteliais dispersos em um estroma que, às vezes, contém ilhas de cartilagem aparente ou mesmo osso. A designação preferencial para esses casos é adenoma pleomórfico. Essa estranha morfologia presumivelmente reflete a expressão variável de diferentes programas de diferenciação que estão reprimidos no genoma de outras células. A grande maioria dos tumores, mesmo os mistos, é composta de células representativas de uma única camada. Os teratomas, em contraste, são compostos de uma variedade de tipos celulares representativos de mais de uma camada germinativa, geralmente de todas as três. Eles surgem de células totipotentes e, assim, são principalmente encontrados nas gônadas, mas raramente em células primitivas em repouso em outros locais. Um padrão particularmente comum é visto no teratoma cístico ovariano, que se diferencia principalmente em linhagens ectodérmicas, para criar um tumor cístico recoberto por pele repleta de cabelo, glândulas sebáceas e estruturas dentárias (COTRAN et al., 1994).

Uma das maneiras de se demonstrar que um câncer advém de uma única célula anormal é por análise do DNA. Por exemplo, em muitos pacientes com leucemia mielóide crônica as células leucêmicas podem apresentar o cromossomo Philadelphia que deriva de uma translocação entre os braços longos

dos cromossomos 9 e 22. Outra maneira consiste em verificar a inativação de cromossomos X. As mulheres são uma mistura ou mosaico de células que têm inativo o X paterno ou o X materno. Em massas tumorais, têm-se observado que todas as células possuem o mesmo cromossomo X inativo (ALBERTS et al., 1994).

Um tumor é considerado maligno se suas células têm habilidade de invadir os tecidos adjacentes, ao se desprender, caindo na corrente sanguínea ou vasos linfáticos e formando tumores secundários ou metástases em outras partes do corpo (ALBERTS et al., 1994; MITCHINSON et al., 1996). Para tanto, tais células devem produzir enzimas proteolíticas capazes de clivar a matriz extracelular. Para produzir metástase, as células devem possuir características que sugerem outras mutações além das iniciais e pensa-se que a massa tumoral seja heterogênea quanto a essa capacidade. A fase final da metástase é a mais complicada, pois muitas células são lançadas na circulação, mas poucas conseguem encontrar um lugar favorável e produzir uma nova massa tumoral (ALBERTS et al., 1994).

3.7.1. NOMENCLATURA

A nomenclatura dos tumores é baseada no componente do parênquima. Os tumores benignos em geral são designados acrescentando o sufixo “oma” ao nome da célula de origem. Alguns são classificados conforme a célula de origem e outros segundo sua arquitetura microscópica ou mesmo seu padrão macroscópico (ALBERTS et al., 1994; MITCHINSON et al., 1996). Os neoplasmas malignos de origem epitelial derivados de qualquer dos três folhetos germinativos são chamados carcinomas, que correspondem a cerca de 90% dos tumores malignos, talvez devido aos tecidos epiteliais estarem mais freqüentemente expostos a várias formas de dano físico e químico que favorecem o seu desenvolvimento (ALBERTS et al., 1994). Os que apresentam padrão glandular de crescimento são denominados adenocarcinomas. Adenoma é o

termo aplicado a tumores benignos epiteliais que formam padrões glandulares, bem como a tumores derivados de glândulas (COTRAN et al., 1994).

3.8. CONTROLE DO CÂNCER

Apenas recentemente a idéia de rastreamento para detecção precoce do câncer ganhou ampla aceitação, particularmente com o desenvolvimento das técnicas de citologia esfoliativa iniciadas pelo trabalho pioneiro do Dr. George Papanicolaou (BIBBO, 1997) que, em 1928, relatou que células malignas do cérvix poderiam ser identificadas em esfregaços vaginais. No final dos anos 40 as observações de Papanicolaou foram confirmadas por outros cientistas e um ginecologista Canadense, Ayre, sugeriu que fossem tomadas amostras diretamente do cérvix com um tipo de espátula ao invés de obtê-las da vagina com uma pipeta como descrito originalmente por Papanicolaou (CIBAS e DUCATMAN, 1996).

Embora o esfregaço de Papanicolaou nunca tenha sido submetido a um estudo controlado, várias evidências o ligavam à prevenção do câncer cervical. Primeiro: um decréscimo de 72% na incidência foi observado em *British Columbia* e de 70% no Kentucky. Segundo: foi encontrada uma correlação entre a cobertura populacional e o decréscimo na mortalidade por câncer cervical. Atualmente, poucos duvidam da importância do exame de Papanicolaou na redução da incidência de câncer cervical. (CIBAS e DUCATMAN, 1996).

Em um estudo de CAPURRO et al. (2002) realizado no Chile, de 1110 cânceres ginecológicos, o de colo uterino foi o mais freqüente, representando 68,19% dos tumores e sendo seguido à distância pelo câncer de ovário com 16,35%. Em muitos países da América Latina e Caribe as taxas de mortalidade por câncer cervical se mantiveram inalteradas nos últimos 30 anos (FLISSER et al., 2002).

Tanto o diagnóstico quanto o tratamento dos diferentes tipos de câncer apresentaram expressivos avanços nos últimos 20 anos. No entanto, o

diagnóstico precoce e a maior perspectiva de cura ainda representam uma barreira a ser vencida, com esforço envolvendo autoridades governamentais, mídia, população e profissionais de saúde. Campanhas educacionais, visando esclarecer a população da necessidade da detecção precoce da doença, bem como a sensibilização da classe médica de que cada consulta, ainda que direcionada a outra queixa, seja uma oportunidade de prevenção do câncer constituem meios de aliviar a dura realidade do diagnóstico tardio (CÂNCER no Brasil: presente e futuro, 2004).

Os editores da revista Femina José Focchi e Edmund Baracat constataram, em 2001, que para o controle e a prevenção de neoplasia de colo uterino no Brasil, ainda falta estrutura física e são escassos os recursos humanos na rede pública de saúde. Há falta de padronização tanto dos laudos quanto da conduta normativa, bem como dificuldade na complementação diagnóstica com colposcopia e biópsia. Há, portanto, um longo caminho a ser percorrido, pois os índices de aparecimento da doença são inversamente proporcionais aos cuidados preventivos de assistência médica (CÂNCER de colo uterino, 2002).

3.9. CÂNCER DO COLO UTERINO

O câncer cervical é uma doença importante, que acomete mulheres relativamente jovens, entre 48 e 52 anos, que podem ser curadas quando a lesão é descoberta e adequadamente tratada em seus estágios pré-invasores de progressão. É responsável, no Brasil, por cerca de 12 % de todos os tumores malignos na mulher. O exame de Papanicolaou, quando realizado de maneira apropriada, pode ser mais efetivo do que o exame clínico isoladamente, para detectar lesões pré-malignas e malignas em mulheres assintomáticas (YOBS et al., 1987; FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO, 1993). Em 1980, foram declarados 2157 óbitos por câncer de colo do útero, representando um coeficiente de mortalidade de 2,96 óbitos/100.000 mulheres. Este número subiu em 1995 para 3247 mortes representando um coeficiente de 4,12 óbitos/100.000

mulheres. No Chile, embora os índices tenham diminuído, ainda morrem duas mulheres por dia, sendo essa a quarta causa de câncer em mulheres, superada pelo câncer de vesícula biliar, de estômago e de mama (CAPURRO et al., 2002).

Sua causa é desconhecida, mas há fortes evidências de que seu principal fator de risco consiste nos hábitos sexuais de homens e mulheres. MAUAD (2001) verificou relação positiva entre esfregaços alterados e os principais fatores de risco para o câncer cervical, como: número de parceiros sexuais, início da atividade sexual e tabagismo. Formas invasivas estão freqüentemente relacionadas com presença de papilomavirus humano (HPV) dos tipos 16 e 18 (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO, 1993). Num estudo com 84 pacientes que apresentavam LSIL ou HSIL ao exame histológico, 54,7% foram positivas para DNA de HPV, sendo que o HPV-16 foi mais freqüente (92%) nas lesões de alto grau (BAGARELLI e OLIANI, 2004). BRISSON et al. (1994) referem risco relativo de progressão para carcinoma invasor oito vezes maior para lesões de alto grau provocadas pelo HPV-16.

Atualmente, a associação da infecção pelo HPV com lesões intra-epiteliais de colo, vagina e vulva e com carcinomas escamosos invasores é fato amplamente aceito (FOCCHI et al., 2000; TYRING, 2000; HAUSEN, 2002; FEICHTER e MEISELS, 2002). Dos mais de 100 tipos de HPV existentes, aproximadamente 40 afetam o trato genital humano, e destes, 10 a 15 estão associados à carcinogênese cervical. Os HPVs de baixo risco (6, 11, 30, 42, 43 e 44) são mais encontrados em LSIL. Os de risco intermediário (31, 33, 35, 39, 51, 52, 58 e 61) são mais encontrados em HSIL e, com menor freqüência, em carcinoma. Enquanto isso, os de alto risco (16, 18, 45 e 56) aparecem em HSIL e em carcinomas cervicais que se apresentam sempre como lesões monoclonais (BAGARELLI e OLIANI, 2004).

Quando o HPV infecta uma célula, pode ser eliminado, ficar latente ou produzir infecção clínica ou sub-clínica ativa ou pode, ainda, integrar seu genoma ao da célula hospedeira imatura, impedindo sua diferenciação e maturação. A infecção persistente por 10 a 20 anos permite o desenvolvimento

de alterações genéticas adicionais e progressão de lesões de baixo, moderado e alto grau para câncer invasor (MARTINS e PEREYRA, 2000).

Em geral, o carcinoma surge na junção entre o epitélio escamoso e o colunar do canal cervical, a junção escamo-colunar. Histologicamente, 95 e 97% dos tumores malignos do colo uterino são carcinomas de células escamosas, sendo os restantes adenocarcinomas, tumores indiferenciados e muito raramente sarcomas. (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO, 1993).

A lesão cervical inicia-se como uma displasia. As células passam gradativamente a descamar da superfície em estágios anormalmente jovens de diferenciação. A displasia pode se tornar inofensiva ou mesmo regredir espontaneamente, mais raramente ela pode progredir em um período de muitos anos e dar origem ao chamado carcinoma *in situ* (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO, 1993; ALBERTS et al., 1994). Com o decorrer de vários anos, não havendo remoção cirúrgica, esse grupo anormal, em 20 a 30% dos casos, pode dar lugar a um carcinoma cervical cujas células cruzam a lâmina basal e invadem o tecido conjuntivo subjacente. A cura cirúrgica se torna progressivamente mais difícil conforme a invasão aumenta (ALBERTS et al., 1994).

3.10. PROGRAMAS DE RASTREAMENTO CITOLÓGICO

A alta prevalência do câncer de colo uterino, o conhecimento de sua história natural, o êxito do tratamento das lesões pré-invasoras, a aceitabilidade e baixo custo dos métodos de detecção destas lesões intraepiteliais mediante rastreamento citológico tem tornado possível e justificável organizar programas para detecção precoce dessa neoplasia, o que causa um decréscimo significativo da mortalidade (CAPURRO et al., 2002; PINHO e MATTOS, 2002).

Em setembro de 1995, com o intuito de melhorar a condição social da mulher em nosso país, o Ministério da Saúde elaborou o Programa Viva Mulher. Cujo objetivo é diminuir a morbimortalidade por câncer de colo uterino e para

alcança-lo foram delineados os seguintes objetivos específicos: identificar pacientes com condições pré-malignas ou malignas em fases iniciais, tratar tais condições evitando sua progressão, avaliar técnicas utilizadas nos programas existentes, testar novas técnicas, criar modelos a serem reproduzidos no futuro (CEBES, 2001).

Alguns critérios, que devem ser usados na avaliação de qualquer teste de rastreamento para detecção precoce de doenças, foram propostos por COCHRANE e HOLLAND em 1971: simplicidade, aceitabilidade, acurácia, precisão, sensibilidade, especificidade. Também devem ser considerados os custos em relação aos benefícios resultantes da detecção precoce da doença. A sensibilidade corresponde à habilidade em detectar os membros doentes da população e a especificidade, à habilidade em detectar os indivíduos não-doentes, ambas fazem parte da medida da validade dos testes de rastreamento (GRAAF et al., 1987; BIBBO, 1997; PINHO e MATTOS, 2002).

Um programa de rastreamento para ter sucesso deve ser baseado num teste de alta sensibilidade e, não menos importante, alta especificidade (GRAAF et al., 1987). Atualmente o único rastreamento aceito para o controle do câncer do colo do útero, e que acarreta redução de morbidade e mortalidade, é a análise de esfregaços cervicais usada para detecção de lesões pré-invasivas do cérvix (BIBBO, 1997).

A *American Society of Clinical Pathologists* (ASCP) recomenda a realização anual de um exame de Papanicolaou, para a detecção precoce do câncer cervical, em mulheres que são ou já foram sexualmente ativas. Após três ou mais esfregaços normais esta frequência pode ser reduzida (BONFIGLIO, 1989; CIBAS e DUCATMAN, 1996). Os motivos para que o esfregaço deva ser realizado anualmente são: a história natural imprevisível das malignidades cervicais; a existência de uma taxa irreduzível de falso-negativos; a tendência das pacientes em fazer menos do que o recomendado pelo clínico; a impossibilidade de conhecimento por parte do clínico a respeito de todos os fatores de risco de sua paciente e, de fato, a própria paciente pode não ter noção real do risco que corre; além disso, não é lógico recomendar um exame físico geral anual com o

propósito de detectar anormalidades que se falhou em incluir num dos procedimentos com maior chance de detectar uma doença curável (BONFIGLIO, 1989).

A integração de vários procedimentos é essencial para desenvolver com sucesso o programa de rastreamento para lesões precursoras do carcinoma cervical invasor. Entre eles destacam-se: coleta, processamento e interpretação da amostra, bem como utilização preferencial de apenas um tipo de terminologia citológica para reportar os achados (BIBBO, 1997).

No município de Jaú no estado de São Paulo, no qual 12128 mulheres foram submetidas ao exame de Papanicolaou como parte de um programa de prevenção do câncer do colo uterino, observou-se um aumento de 150% na cobertura populacional (MAUAD, 2001).

A principal dificuldade enfrentada por esses programas é decidir quais tipos de câncer devem ser adotados como prioritários, uma vez que a incidência da maioria das neoplasias depende dos hábitos da população e das condições sócio-econômicas do país em que este será implantado. Até agora em nenhum país um programa teve magnitude e qualidade suficientes para eliminar o câncer cervical como uma causa de morte (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO, 1993). No entanto, em países nos quais se desenvolveram programas abrangentes e continuados, obteve-se uma diminuição muito significativa da incidência e mortalidade de câncer cervical (MEISELS e MORIN, 1997).

3.11. COLO UTERINO E SUAS REGIÕES

É o segmento situado, em parte, acima da inserção da vagina ou porção supravaginal e em sua parte inferior livre na cavidade vaginal, porção

intravaginal. Apresenta um arcabouço conjuntivo muscular que se continua para cima com o miométrio, para baixo com a parede vaginal e para os lados com as estruturas conjuntivas pélvicas. O revestimento mucoso varia nas suas características tendo como pontos de referência os orifícios interno e externo e os fundos de sacos vaginais. O colo uterino é formado por: ectocérvix, área compreendida entre o orifício externo e os fundos de sacos vaginais, independentemente do tipo de mucosa e que consiste na superfície do colo vista no exame com espécúlo; endocérvix, superfície que limita todo contorno do canal cervical do orifício externo ao interno (abertura superior do canal cervical que se comunica com a cavidade do corpo uterino) e junção escamo-colunar, encontro do epitélio pavimentoso escamoso e colunar glandular (MORAES e LONGATTO, 2000).

A junção escamo colunar tem importância considerável na gênese do carcinoma cervical. Com o aumento da idade sua localização tende a ser mais interna no canal endocervical. Com o auxílio do colposcópio pode-se verificar que o epitélio colunar secretor é vagorosamente repostado por epitélio escamoso prevalente em outras regiões do cérvix e isso tem levado essa área a ser chamada de zona de transformação (KOSS, 1992; MEISELS e MORIN, 1997).

3.12. COLETA DE AMOSTRA PARA CITOLOGIA CERVICAL

A coleta de uma amostra celular adequada, que seja representativa das populações normais e anormais presentes no epitélio do ectocérvix e do endocérvix uterinos, é um pré-requisito para alcançar uma interpretação citológica que indique confiavelmente a existência de uma patologia (YOBS et al., 1987).

O principal objetivo de uma boa coleta é obter uma amostra representativa da junção escamo-colunar (JEC) ou zona de transformação do cérvix uterino. Um esfregaço não pode ser considerado adequado caso não haja material dessa região, pois aí se inicia a maioria das lesões precursoras de carcinoma escamoso

invasor. A ausência de células endocervicais na lâmina deve ser relatada, cabendo ao clínico decidir se será coletada nova amostra ou se apenas será coletado material do canal endocervical (BIBBO, 1997). Não se deve fazer coleta de amostra durante a menstruação devido à grande quantidade de sangue que inviabiliza a avaliação da lâmina e se houver muito muco ou material purulento esse deve ser removido suavemente com um *swab* ou gaze antes de ser feita coleta. O material coletado deve ser gentilmente depositado sobre lâmina de microscopia e imediatamente fixado. Não se deve esquecer que uma vez colocado na lâmina, o material começa a secar imediatamente e que isso pode provocar a formação de artefatos significantes em segundos. Portanto, a fixação deve ser feita entre 1 a 2 segundos após depósito do material, por imersão em etanol de 95 a 100% por, pelo menos, 15 minutos. Caso não seja possível, deve-se proteger o material com solução ou aerossol de polietilenoglicol (TAKAHASHI, 1982; BIBBO, 1997).

Para garantir uma boa qualidade da amostra, devem-se seguir algumas recomendações como, por exemplo, instruir a paciente para que não use duchas vaginais ou qualquer tipo de lubrificante 24h antes da coleta do exame. Preparações de base líquida têm sido avaliadas como alternativa ao esfregaço convencional. Ao invés de colocar material sobre uma lâmina de vidro, o equipamento de coleta é colocado em uma solução preservadora à base de etanol. As células são transferidas para uma lâmina de maneira a minimizar o grau de justaposição celular e, portanto, facilitando a avaliação (CIBAS e DUCATMAN, 1996).

3.13. TERMINOLOGIA E SISTEMAS PARA RELATO DE RESULTADOS EM CITOLOGIA CERVICAL

Papanicolaou desenvolveu um sistema de classificação originalmente pensado para transmitir o grau de risco de a paciente ter um câncer: Classe I, ausência de células anormais; Classe II, células atípicas sem evidência de malignidade; Classe III, citologia sugestiva, mas não conclusiva para malignidade; Classe IV, citologia fortemente sugestiva de malignidade; Classe V citologia conclusiva de malignidade (CIBAS e DUCATMAN, 1996). Essa classificação foi usada extensivamente no passado para reportar os achados em citologia cervical, e era baseada no grau de certeza a respeito da presença de células malignas no esfregaço. Tal sistema precedeu o corrente entendimento da neoplasia cervical e não podia ser facilmente comparado com a terminologia histopatológica (AMA, 1989).

Richart propôs o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para classificar displasia em seus estágios de evolução e carcinoma *in situ*, englobando as lesões precursoras do carcinoma escamoso invasor. Em 1989, a partir de uma reunião de citologistas de todo mundo na cidade de Bethesda nos Estados Unidos em 1988, foi introduzido o Sistema Bethesda com o intuito de padronizar a classificação em citologia cervical. O nome para lesões escamosas pré-invasivas foi mudado para lesão intraepitelial escamosa (SIL), subdividida em baixo e alto graus. O Sistema Bethesda, que foi atualizado em 1991 e em 2001, recomenda um formato específico para o relato, começando com avaliação da adequação da amostra, seguida de categorização geral e diagnóstico descritivo (CIBAS e DUCATMAN, 1996). As amostras podem ser classificadas como: negativo para lesão intraepitelial ou malignidade, o que não requer explicação futura; anormalidades em células epiteliais escamosas ou glandulares (ambas classificadas mais à frente usando terminologia descritiva) e outras (incluindo ASC-US, ASC-H, AGC e algum outro tipo de alteração). As amostras são categorizadas segundo a anormalidade mais significativa (CIBAS e DUCATMAN, 1996; BETHESDA, 2001).

DAVEY et al. (1992) concluíram, num estudo com 400 laboratórios, que a classificação de Papanicolaou não estava mais em uso em muitos laboratórios e que, já nessa época, os que ainda a utilizavam planejavam abandoná-la. Além

disso, a quase totalidade dos laboratórios avaliados utilizava laudos descritivos para esfregaços que não estavam dentro dos limites da normalidade, bem como aplicavam recomendações em seus laudos quando necessário. Esse mesmo estudo constatou que 87% dos laboratórios já haviam implantado ou pretendiam adotar o Sistema Bethesda.

Hoje em dia, a maioria dos laboratórios ainda acrescenta a classificação de Richart nos casos de lesão intraepitelial, para tornar mais clara a classificação do esfregaço.

3.14. ACURÁCIA DIAGNÓSTICA E CONTROLE DE QUALIDADE

A qualidade do serviço de citologia ginecológica veio à questão publicamente com a publicação de uma série de artigos no *Wall Street Journal* em 1987 (JONES e DAVEY, 2000). Como efeito, numerosas estratégias começaram a ser elaboradas para diminuir o impacto e muitas propostas foram lançadas em todo o mundo. Introduziram-se novos tipos de instrumentos de coleta, como espátulas modificadas a partir do modelo de Ayre, escovas de vários desenhos para alcançar mais eficientemente a junção escamo-colunar e endocérnix e foram desenvolvidas novas técnicas para checar a eficiência dos profissionais (ANDERSON et al., 1987; LONGATTO et al., 1991). Pouco tempo depois, o congresso dos Estados Unidos aprovou o *Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988* (CLIA'88). Essa legislação requer certo número de atividades laboratoriais com a intenção de aumentar a qualidade, incluindo coleta de dados estatísticos, revisão de lâminas, comparação de resultados citológicos e histológicos, limitação da carga de trabalho diária e testes de proficiência. É relevante considerar que, se essas atividades são realizadas independentemente, sem integração, o benefício para laboratórios e pacientes será limitado (JONES e DAVEY, 2000).

Fontes de erro são comumente divididas em erros de coleta e erros laboratoriais. Um erro de coleta ocorre quando o dispositivo utilizado não obtém

material da lesão; quando há material da lesão, mas as células importantes para o diagnóstico não são transferidas para a lâmina; ou quando as células estão obscurecidas por artefatos de dessecação, sangue ou outros elementos, tornando o esfregaço insatisfatório para avaliação. Confirma-se problema na coleta quando a revisão de lâminas negativas ou insatisfatórias verifica que as células alteradas não podiam realmente ser identificadas. Erros laboratoriais incluem: escrutínio, quando células importantes não foram observadas na lâmina; e interpretação, quando células alteradas foram subclassificadas como benignas. Erros de escrutínio são devidos em parte à fadiga mental e devem ser estabelecidos limites para o número de lâminas a serem vistas pelos profissionais, por período de trabalho. No Brasil, segundo o Programa Viva Mulher, recomenda-se a avaliação de não mais que 12 lâminas por hora (CEBES, 2001). Esse tipo de erro pode ocorrer também quando as células importantes para o diagnóstico são escassas ou estão obscurecidas por outras células. Erros de interpretação podem ser prevenidos apenas com educação continuada e aquisição de experiência (CIBAS e DUCATMAN, 1996; RENSHAW, 1997). Com raras exceções, muitos estudos de garantia da qualidade citam erros de amostragem como a fonte mais comum de resultados falso-negativos (KRISTENSEN et al., 1991). Num estudo de DODD et al. (1993) os erros de amostragem foram responsáveis por discordâncias em 64% das ocorrências de citologia negativa acompanhada de biópsia positiva. A circunstância mais comum é um esfregaço sem células displásicas, apesar da presença de uma lesão significativa no colo (DODD et al., 1993). Sabe-se que os esfregaços são mais freqüentemente inadequados em mulheres com anormalidades epiteliais severas, sendo responsáveis por isso: a presença de eritrócitos, células inflamatórias, restos celulares e material necrótico (GRAAF et al., 1987). Relatos da literatura médica indicam ocorrência de 1 a 20% de falso-negativos, estando a média entre 1 e 5% (LEMAY e MEISELS, 1999). O controle de qualidade é o melhor caminho para rastrear e reduzir erros de interpretação e coleta de amostra (GRAAF et al., 1987).

A razão de erro para esfregaços de Papanicolaou é difícil de ser determinada por vários motivos, entre eles: o tempo decorrido entre o esfregaço e

a biópsia varia entre um e dez anos em diferentes estudos, em muitos casos apenas amostra ectocervical é obtida; o nível de experiência do pessoal do laboratório é variável e também tem importante papel (CIBAS e DUCATMAN, 1996).

Os incentivos para a realização de exames de baixa qualidade podem se estabelecer devido aos esforços mal direcionados para contenção de custos. Embora a contenção de custos seja uma meta necessária, devemos lembrar que há um ponto em que a pressão continuada para baixar os preços resulta em pressão para diminuir a qualidade para poupar dinheiro. Ao contrário de outros testes de laboratório, na citologia há pouca economia por volume de análise (BONFIGLIO, 1989).

3.14.1. GARANTIA INTERNA E EXTERNA DA QUALIDADE

A garantia da qualidade requer um sistema operacional orientado para o resultado e que envolva todos os aspectos da função laboratorial, incluindo pessoal, procedimentos operacionais, controle de qualidade e educação continuada (BONFIGLIO, 1989). São necessários sistemas de checagem que assegurem níveis aceitáveis de acurácia e consistência dos laudos emitidos (COCCHI et al., 1996). No que diz respeito ao pessoal, deve-se observar que a certificação, a avaliação periódica de proficiência e a educação continuada são consideradas partes importantes para qualquer programa de garantia de qualidade (BONFIGLIO, 1989). É crítico que os laboratórios desenvolvam procedimentos de garantia interna com o intuito de monitorar seu desempenho, além de participarem de programas externos de garantia da qualidade (WRIGHT et al., 1999). O desempenho deve ser avaliado a cada passo do processo para identificar oportunidades de melhoria. Além dos processos internos de revisão e análise, podem ser necessárias a comunicação e a interação entre laboratórios e clínicos, para identificar oportunidades de diminuir problemas na coleta de amostras tanto citológicas quanto histológicas e melhorar a identificação de anormalidades, o que beneficiaria o seguimento da paciente (JONES e DAVEY, 2000). A

correlação diagnóstica dos métodos citológico e histológico tem sido apontada como uma das mais eficientes manobras para se aprimorar um sistema de garantia da qualidade em laboratórios de citopatologia envolvidos com programas de prevenção de câncer de colo uterino (GÓES et al., 1987). Dentre as razões relatadas para explicar o baixo aproveitamento citológico nas displasias quando se faz correlação com a histologia, estão: interpretação dos esfregaços, tamanho e localização das lesões e ausência de descamação de células com atipias de algumas lesões. Isso pode explicar como algumas vezes obtém-se biópsias que acusam lesões, inclusive de alto grau, em mulheres cujos esfregaços foram considerados negativos (LORETTO et al., 1997).

Atividades para controle de qualidade incluem revisão de no mínimo 10% dos exames realizados. Nessa revisão devem ser vistos todos os casos de: hemorragia genital pós-menopausa, sangramento ectocervical de contato, evidência de doença sexualmente transmissível (DST), alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou colposcopia, rádio ou quimioterapia prévia. Também devem ser revisados esfregaços em que o exame citopatológico anterior da paciente tenha acusado: esfregaços obscurecidos parcialmente por hemorragia (50 a 75%), esfregaços insatisfatórios em decorrência de hemorragia, células endometriais em esfregaços pós-menopausa (BRASIL, 2001).

Está previsto no CLIA'88 que sejam incluídas, para revisão de 10%, pacientes ou grupos identificados como estando em risco para desenvolvimento de lesão cervical, bem como seleção randômica de casos. Na experiência de Jones, o lucro com esfregaços revisados de pacientes de alto risco resulta na identificação de um número quarenta vezes maior de erros quando comparada com a revisão de esfregaços selecionados randomicamente (JONES e DAVEY, 2000). RAAB et al. também reportaram um número maior de achados anormais quando revisados esfregaços de mulheres com história de doença cervical (RAAB, 1999b).

O CLIA'88 também recomenda que no caso de detecção de lesão de alto grau ou invasora em pacientes com citologia anterior negativa, devem ser revisados todos os esfregaços negativos dos últimos cinco anos para verificar se

não houve algum falso negativo (BRASIL, 2001). Essa prática tem se mostrado um dos métodos mais usados para identificar resultados falso-negativos (ANDERSON et al., 1987; ROHR, 1990; DODD et al., 1993; KOSS, 1993; ALLEN et al., 1994; JONES, 1996; CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO, 1997; JONES e DAVEY, 2000; BRASIL, 2001). Se for detectada uma anormalidade epitelial em uma paciente com resultado anterior negativo há duas possibilidades: a anormalidade não existia quando o esfregaço negativo foi coletado ou a anormalidade já existia, mas não foi reconhecida, por erro de interpretação ou processamento da amostra, ou não estava representada na amostra, ou seja, houve erro de coleta (GRAAF et al., 1987). Há um benefício educacional em rever esfregaços prévios classificados como alterações celulares benignas. Um número significativo de erros será detectado nesses esfregaços, mas tais erros vão ser predominantemente de classificação, em contraste com o predomínio de erros de rastreamento detectados em lâminas classificadas como dentro dos limites da normalidade (JONES, 1995). Em um estudo comparativo de três procedimentos sugeridos para melhorar a acurácia diagnóstica, ROHR (1990) verificou que a comparação histologia/citologia é uma medida insensível para cobrir erros de falso-negativos quando comparada com a revisão retrospectiva de material citológico de pacientes apresentando esfregaço com atipias. O programa *Q-Probes* do Colégio Americano de Patologistas tem sido uma ferramenta valiosa para descrever de maneira acurada os padrões práticos e o desempenho nos laboratórios dos Estados Unidos e em vários outros países. Embora não requerido pela regulamentação, a maioria dos laboratórios participantes reportou que revêem rotineiramente também os casos prévios quando se classifica uma lâmina como LSIL (61%) ou de significado indeterminado (73%), essa conduta identificará erros de rastreamento e classificação, o que será útil no monitoramento da qualidade de muitos laboratórios (JONES, 1996). Devem ser revisados 100% dos casos negativos em geral utilizando-se revisão rápida, caso não seja viável devem ser revistos pelo menos 5% dos casos negativos (BRASIL, 2001). Deve-se procurar sempre fazer correlação dos resultados citológicos com os diagnósticos de biópsia. A releitura

é feita de maneira que erros diagnósticos possam ser corrigidos antes da liberação do laudo. Aproximadamente 0,2 a 5% dos esfregaços reavaliados dessa maneira mostram lesão intraepitelial escamosa (SIL) ou câncer invasor (CIBAS e DUCATMAN, 1996).

A revisão de 10% dos esfregaços é um procedimento praticamente sem recompensa, pois pode levar anos até que se detecte um citologista não confiável (HINDMAN, 1987; GRAAF et al., 1987; DODD et al., 1993). Além disso, a revisão de apenas 10% dos esfregaços parece não estar sendo eficiente na redução das taxas de falso-negativos (MELAMED, 1996; TABBARA e SIDAWY, 1996). Boa supervisão e treinamento dos citologistas, carga máxima de trabalho de 25 a 30 lâminas por dia, trocas de lâminas com anormalidades inter e intralaboratórios são formas efetivas de reduzir erros de rastreamento (GRAAF et al., 1987). Uma alternativa para a revisão de 10% é a revisão rápida de todos os casos, que foi descrita pela primeira vez em 1957 nos Estados Unidos e que está em uso corrente fora do referido país (LEMAY e MEISELS, 1999). A revisão rápida é geralmente realizada em trinta segundos, um minuto ou dois minutos, sendo ágil quando comparada com a revisão convencional, que pode levar cinco minutos ou mais. Esse processo de revisão é relatado como mais produtivo em encontrar erros do que a revisão de 10% e tem demonstrado efetividade na detecção adicional de anormalidades de alto grau em esfregaços de Papanicolaou (CROSS, 1997; FARAKER, 1997; FARREL et al., 1997; WILLIAMS, 1998; DIEHL e PROLLA, 1998; LEMAY e MEISELS, 1999). A revisão rápida consiste em verificar todos os esfregaços classificados como negativos, separando aqueles considerados suspeitos nessa revisão para que sejam, então, encaminhados para o escrutínio detalhado, que pode levar ou não à mudança na classificação original por descoberta de algum grau de anormalidade epitelial. Os resultados do estudo de AMARAL et al. (2003) mostram que a revisão rápida é eficiente como garantia interna de qualidade, visando detectar alterações citológicas não identificadas no primeiro escrutínio. Essa técnica pretende vencer a principal limitação da técnica de revisão de 10% que é, justamente, deixar de fora 90% dos esfregaços negativos. Em um editorial

publicado na revista *Acta Cytologica*, a revisão rápida foi apontada como a de menor custo médio por caso anormal descoberto (HUTCHINSON, 1996).

Resultados de pacientes com repetidos exames citológicos, biópsias ou outros procedimentos de acompanhamento devem ser mantidos em arquivo facilmente acessível, preferencialmente computadorizado que permita rastreabilidade (BIBBO, 1997).

O laudo é parte importante na qualidade e confiabilidade dos resultados de um laboratório e deve ser claro, conciso, além de clinicamente relevante. Para tanto, deve-se atentar para uma correta identificação da paciente e do clínico a quem será endereçado o resultado, além de procurar utilizar uma nomenclatura uniformizada (BRASIL, 2001). Quando é descoberta, durante uma revisão, uma discordância que afeta o acompanhamento da paciente, muitos defendem que o laudo corrigido deve ser divulgado. Entretanto não há protocolo padrão ou amplamente seguido. O CLIA'88 estabelece que se deva divulgar um laudo corrigido e o médico deve ser notificado pelo laboratório quando forem encontradas discrepâncias que possam afetar o cuidado com a paciente (STASTNY et al., 1998).

Programas externos de garantia da qualidade envolvem muitas instituições e são desenhados primordialmente para estabelecer uma base de comparação interlaboratorial (CURRY et al., 1987). Porém, quando comparados com a variedade de protocolos externos de garantia da qualidade existentes para bioquímica ou hematologia, aqueles devotados à citologia propõem problemas exclusivos deste campo. Geralmente se aceita que modelos de garantia de qualidade externos não refletem a prática diária, uma vez que os esfregaços testados são identificados como tal e são, portanto, avaliados com maior cautela que aqueles da rotina. Outro problema reside na seleção dos esfregaços a serem testados, que é condicionada à concordância completa por laboratórios de referência, e sabe-se que é mais fácil obter consenso em esfregaços que mostram lesões claramente discerníveis. Os sistemas para reportar os achados também têm que ser igualados, o que requer que as classificações sejam simplificadas. Em resumo, conduzidos dessa maneira os programas externos de garantia da

qualidade acabam por medir a melhor performance possível dos laboratórios ao invés de refletir seu desempenho diário real (COCCHI et al., 1996).

A aplicação de monitoramento regular coordenado de desempenho com comparações intra e interlaboratórios dá oportunidade de aperfeiçoar o serviço. Além disso, há novas tecnologias disponíveis que provêm oportunidades adicionais para melhora futura na detecção de anormalidades cervicais (JONES e DAVEY, 2000).

3.14.2. ADEQUAÇÃO E ESCRUTÍNIO DA AMOSTRA

Estudos têm demonstrado a importância da presença do componente endocervical, isto é, células endocervicais ou escamosas metaplásicas, uma vez que esfregaços que possuem células endocervicais mostram maior frequência e grau mais alto de anormalidades cervicais detectadas do que esfregaços que não as contêm. A presença de componente escamoso e endocervical garante representatividade da zona de transformação. Embora no laudo deva constar a nota “limitado pela ausência de componente endocervical ou da zona de transformação”, isto não implica que uma nova amostra deva ser coletada (GRAAF et al., 1987; CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO e MORAES, 1998). Alguns achados confirmam que o fator limitante em melhorar a acurácia dos resultados do exame de Papanicolaou é a coleta da amostra. Erros de coleta continuarão apontando para a maioria das falhas dessa técnica, até que seja desenvolvido um método mais eficiente para obter amostra de todo o cérvix (DODD et al., 1993). No entanto, novas tecnologias podem causar impacto em vários dos monitores de qualidade. Por exemplo, técnicas de coleta em meio líquido podem alterar a estatística laboratorial, os estudos de seguimento e o cálculo da proporção de falso-negativos. Vários estudos têm demonstrado, com o uso da citologia em meio líquido, uma taxa aumentada de detecção de SIL e um decréscimo na razão ASCUS/SIL (AUSTIN e RAMZY, 1998; BOLICK e HELLMAN, 1998); bem como melhora na adequação da amostra e especial decréscimo em amostras satisfatórias, mas limitadas (JONES e DAVEY, 2000).

Os elementos usados para a determinação da adequação da amostra são: identificação da paciente, amostra com celularidade razoável; informações clínicas relevantes; interpretabilidade técnica; composição celular e amostra da zona de transformação (KURMAN e SOLOMON, 1994). Tipicamente, as mudanças malignas e pré-malignas ocorrem na zona de transformação e, portanto, é principalmente essa área que deve estar representada para detectar a grande maioria das anormalidades (BIBBO, 1997). A adequação da amostra tem papel importante na determinação da sensibilidade do teste e é dependente de muitas variáveis como fixação, coloração e celularidade (DODD et al., 1993).

A amostra é considerada satisfatória quando tem coloração adequada, vem acompanhada de informações clínicas relevantes, possui número adequado de células epiteliais bem preservadas, além de componentes do endocérvice e/ou zona de transformação. A lâmina pode ser considerada satisfatória, mas pode haver limitações por falta de informações clínicas; por razões impeditivas da interpretação de 50 a 75% das células epiteliais, como a presença de certo número de hemácias, áreas espessas, fixação deficiente, áreas de inflamação, artefatos, contaminantes; ou mesmo por ausência de componentes da endocérvice e/ou zona de transformação. Insatisfatória será aquela amostra sem identificação da paciente, ou cuja lâmina estiver quebrada, com obscurecimento de grande parte do esfregaço por hemácias ou inflamação dificultando a interpretação de 75% ou mais das células epiteliais, ou mesmo quando os componentes celulares cobrirem menos de 10% da superfície da lâmina. A designação insatisfatória indica que a amostra não é confiável para a detecção de anormalidades epiteliais cervicais. A adequação é importante, mas a presença de qualquer anormalidade epitelial precisa ser diagnosticada e relatada apesar de limitação da amostra celular (KURMAN e SOLOMON, 1994).

É desejável que exista um claro entendimento entre o laboratório e o clínico sobre o que o laudo indica, bem como confiança na habilidade do médico em fazer um julgamento razoável sobre o melhor curso a ser seguido em cada caso. O treinamento dos responsáveis pela coleta e processamento do material é muito importante para que sejam evitados os problemas comuns na preparação

dos esfregaços cervicais, que incluem: secagem de células e presença de excessiva inflamação ou sangue.

3.15. EPITÉLIO DO CÉRVIX UTERINO

3.15.1. CÉLULAS NORMAIS DO EPITÉLIO CERVICAL

O cérvix é a porção mais baixa do útero, é praticamente cilíndrico, perfurado pelo canal endocervical e cerca de metade dele adentra a vagina. O ectocérvix é recoberto por epitélio escamoso estratificado que sofre maturação por influência de hormônios ovarianos. Esse epitélio vai até a parede vaginal para formar o fórnix. Nos esfregaços podem ser vistos três tipos de células advindas desse tecido: superficiais, intermediárias e parabasais (CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997).

As células superficiais escamosas são maduras, achatadas, poligonais e predominantemente eosinofílicas (CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997). Medem em geral 35 a 45 μm e sua forma reflete considerável rigidez do citoplasma (KOSS, 1992). Possuem núcleo pequeno (cerca de 5-6 μm) e picnótico, isto é, seu material nuclear se torna condensado e retraído (KOSS, 1992; CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997). A maioria se desprende isolada, e um achado que distingue a maturidade em certas células em rápida proliferação é a presença de grânulos marrom-escuros intracelulares, chamados grânulos querato-hialinos, os quais, segundo alguns autores, possuem lipídios e sua presença é estrógeno dependente (KOSS, 1992; BIBBO, 1997).

As células intermediárias são achatadas e poligonais, possuem núcleo vesicular com cerca de 8 μm de diâmetro, que contém cromatina finamente granular ou reticular, membrana delicada e, ocasionalmente, um pequeno nucléolo ou corpo de cromatina X. O citoplasma é cianofílico, pode conter glicogênio, que se cora amarelado e pode mostrar dobras (KOSS, 1992; CIBAS, 1996; MEISELS e MORIN, 1997). Na presença de bacilos de Döderlein, estas

células geralmente exibem citólise, que constitui um processo peptolítico normal, raramente encontrado em células superficiais e parabasais (BIBBO, 1997).

Células basais-parabasais: são mais imaturas, redondas, cianofílicas e contêm núcleo vesicular, semelhante ao das intermediárias (CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997). Aumentam em número nos esfregaços de mulheres acima de 35 anos ou na presença de processos patológicos e predominam em estados de baixa produção de estrógenos como: antes da menarca, pós-parto ou pós-menopausa (KOSS, 1992; CIBAS e DUCATMAN, 1996). Têm diâmetro de 12 a 30µm e citoplasma geralmente basofílico, que pode ter pequenos vacúolos (KOSS 1992). O termo basal-parabasal foi selecionado, pois representa uma fase de maturação celular e não identifica realmente a camada da qual as células provêm. Parece altamente improvável que um citologista seja capaz de identificar uma célula basal verdadeira apenas por observação citomorfológica (BIBBO, 1997).

Nos esfregaços, enquanto as células escamosas são encontradas sozinhas ou em pequenos grupos, as colunares são geralmente vistas em tiras ou lençóis. O canal endocervical é constituído de epitélio colunar simples secretor de muco, formado por células chamadas endocervicais. Estas medem de 8 a 20µm, são alongadas com citoplasma claro, finamente vacuolizado e palidamente cianofílico, ocasionalmente preenchido com muco. O núcleo excêntrico e vesicular possui cromatina finamente granular e regularmente distribuída, podendo ser observados um ou dois nucléolos pequenos (KOSS, 1992; MEISELS e MORIN, 1997). O papel exato dos estrógenos na sua morfologia ainda é desconhecido (KOSS, 1992). Quando em lençóis lembram favos de mel devido ao seu arranjo uniforme com bordos bem definidos e quando em tiras formam as denominadas paliçadas (CIBAS e DUCATMAN, 1996).

Células endometriais são observadas normalmente nos primeiros dez dias do ciclo, seu aparecimento após o décimo segundo dia está associado ao uso de dispositivos intrauterinos (DIU), pólipos endometriais ou endometrite (CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997). Podem ser menores que as endocervicais, medindo de 4 a 16µm, com citoplasma escasso, às vezes

vacuolizado e cianofílico. O núcleo é vesicular, redondo ou oval, de tamanho homogêneo, com cromatina regularmente distribuída, pouco granular e geralmente sem nucléolos visíveis. Arranjam-se em grupos coesos tridimensionais (KOSS, 1992; CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997).

Histiócitos podem ser observados no final do ciclo menstrual e nos primeiros dez dias da fase proliferativa, mas muitas vezes indicam condição reativa (MEISELS e MORIN, 1997; BIBBO, 1997). Podem ser pequenos ou grandes, medindo de 12 a 15µm, ou mesmo gigantes multinucleados, medindo até 50µm, seu citoplasma é cianofílico e espumoso, seus bordos celulares são indistintos e seu núcleo é riniforme com padrão de cromatina proeminente (MEISELS e MORIN, 1997; BIBBO, 1997).

Granulócitos são comumente observados no começo e no final do ciclo sem indicar necessariamente a presença de infecção ou inflamação. Linfócitos e plasmócitos aparecem raramente em esfregaços normais (MEISELS e MORIN, 1997).

3.15.2. ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS

Compreendem alterações reativas ou reparativas e presença de organismos que podem provocar alterações inflamatórias. Os principais organismos cuja presença ou efeitos citopáticos podem ser observados em lâminas de material cervical são: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus sp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp*, *Actinomyces spp*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Herpes Simplex. Além destes, também o Papilomavirus humano cuja sugestão de infecção é incluída na classificação de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996).

Alterações reativas ou reparativas são respostas a trauma, infecção, estímulo hormonal ou radiação, que podem ser tão exuberantes que mimetizam lesões escamosas ou glandulares (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996). O novo epitélio formado possui células com citoplasma

basofílico, refletindo a intensa produção de RNA e proteínas nas células de rápida proliferação. Os núcleos podem ser grandes, variando em tamanho e, muitas vezes, apresentando grandes nucléolos. Tais características podem mimetizar alterações cancerosas e constituem uma das principais interpretações equivocadas em citologia (KOSS, 1992).

Na inflamação, células escamosas maduras reativas mostram discreto aumento nuclear, geralmente não mais do que duas vezes a área do núcleo de uma célula intermediária normal. Ocasionalmente são vistas células bi ou multinucleadas. Pode haver discreta hipercromasia, mas a cromatina é finamente granular e uniformemente distribuída (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996). A degeneração nuclear pode resultar em cariopícnose e cariorréxis (KURMAN e SOLOMON, 1994). Os núcleos afetados são mais escuros, um pouco irregulares devido a fragmentos de cromatina adentrando o citoplasma. Para prevenir confusão com processos neoplásicos, é importante notar a total falta de estrutura interna do núcleo picnótico e a preservação da relação núcleo/citoplasma normal (KOSS, 1992). O citoplasma pode mostrar policromasia, vacuolização ou halos perinucleares, sem espessamento de citoplasma periférico (KURMAN e SOLOMON, 1994). Alterações inflamatórias são bastante óbvias em infecção por *Trichomonas vaginalis*, nas quais as células podem exibir reação de coloração distorcida, formação de halo perinuclear, edema nuclear, entre outras. Em mulheres saudáveis, as bactérias mais frequentes na flora vaginal são lactobacilos ou Bacilos de Döderlein, *Streptococcus viridans* e *Staphylococcus epidermidis*. A citólise comumente afeta células escamosas da superfície do epitélio e acredita-se que seja um processo dependente de glicogênio, que ocorre particularmente em esfregaços com grande número de lactobacilos, nos quais predominam núcleos vesiculares, palidamente corados com pouco ou nenhum citoplasma. Inflamação intensa frequentemente causa esfoliação de células parabasais que, embora presentes normalmente em mulheres na pós-menopausa e no pós-parto, devem ter sua presença cuidadosamente avaliada em mulheres na pré-menopausa (KOSS, 1992; BIBBO, 1997). Em esfregaços atróficos há aumento nuclear generalizado nas células tipo

parabasais, mas sem hipercromasia significativa. A autólise pode resultar em núcleos nus. Podem estar presentes células parabasais orangiofílicas ou eosinofílicas, degeneradas, com picnose nuclear, lembrando células de paraqueratose. Também podem ser vistos exudato inflamatório intenso e material basofílico amorfo característico, o qual provavelmente reflete a presença de células parabasais degeneradas (KURMAN e SOLOMON, 1994).

Sob efeito persistente de microorganismos e inflamação, as células glandulares também podem desenvolver alterações degenerativas. O citoplasma pode estar completa ou parcialmente dissolvido, embora as principais alterações ocorram no núcleo, que pode se tornar compacto, denso e picnótico com perda dos detalhes de cromatina. Núcleos que estão sofrendo degeneração podem perder detalhes de membrana, a cromatina pode se agrupar irregularmente ou aparecer aderida à membrana (BIBBO, 1997). Células reativas endocervicais mostram variação de tamanho nuclear muito maior do que as escamosas (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996). Frequentemente são vistos numerosos cromocentros e um ou mais nucléolos grandes (KOSS, 1992; CIBAS e DUCATMAN, 1996).

Quando sob injúria crônica, o epitélio escamoso responde de muitas maneiras. Essas mudanças essencialmente representam alterações da diferenciação funcional das células afetadas e são principalmente de natureza citoplasmática. A identificação desses achados é necessária, uma vez que estes podem mascarar um processo mais sério. Essas alterações refletem anormalidades de maturação com formação normal de queratina em células que normalmente não revelam essas alterações (BIBBO, 1997). Hiperqueratose é uma resposta benigna causada por irritação crônica no epitélio escamoso estratificado, que implica em formação excessiva de queratina na superfície do mesmo, aumentando sua espessura e seu papel protetor. Em adição, pode haver o desenvolvimento de uma camada granular e de várias camadas de células poligonais queratinizadas, maduras, anucleadas ou resquícios nucleares, isoladas ou em placas (CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO, 1997). As células da camada granular podem estar presentes, lembrando células intermediárias ou

superficiais, com grânulos querato-hialinos cianofílicos ou eosinofílicos (BIBBO, 1997). A paraqueratose, também causada por irritação crônica, é identificada pela presença de células escamosas pequenas, intensamente queratinizadas, com citoplasma denso orangiofílico e núcleo pequeno, picnótico e hipercromático (CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO, 1997). Quando essas células mostram atipia nuclear, são chamadas disqueratócitos ou células de paraqueratose atípica, e devem ser consideradas como anormalidade epitelial (CIBAS e DUCATMAN, 1996). Pacientes com hiper ou paraqueratose devem ser reexaminadas para descartar ocorrência de lesão mais séria camuflada pelo epitélio queratinizado (BIBBO, 1997).

Alterações reparativas resultam de injúria ao epitélio cervical e proliferação de células de reserva, as quais crescem para repor o tecido em um foco de ulceração, biópsia ou destruição local por cauterização ou laser (CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997). Em circunstâncias menos definidas, o reparo representa uma reação a um evento inflamatório e/ou pressão por um pólipó endocervical ou endometrial ou DIU (KOSS, 1992). Durante o reparo ativo, as amostras mostram lençóis de células imaturas alongadas, com núcleo aumentado, cromatina pálida e macronúcleolos proeminentes, além de mitoses ocasionais, sendo que os dois últimos refletem a síntese ativa de proteínas nas células de crescimento rápido, que tentam repor o tecido danificado (CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO, 1997; MEISELS e MORIN, 1997). Como regra, a cromatina é finamente granular, regularmente distribuída e não hipercromática (BIBBO, 1997). Em geral há manutenção da polaridade, o que dá aos lençóis a aparência de correnteza ou cardume de peixes. Os lençóis são coesivos e células isoladas anormais em geral estão ausentes (CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997). O arranjo predominante em lençóis com bordos citoplasmáticos indistintos juntamente com a cromatina normocromática, regularmente distribuída e finamente granular, além da presença de macronúcleolos, podem facilitar o diagnóstico correto, uma vez que em nenhuma outra anormalidade epitelial essas três características aparecem juntas (BIBBO, 1997). Deve-se diferenciar o reparo do carcinoma escamoso

invasor de grandes células, no qual estas se amontoam consideravelmente, a relação núcleo/citoplasma está mais aumentada, a cromatina é irregular e a membrana nuclear, mais proeminente (MEISELS e MORIN, 1997).

Os achados característicos de radiação são: acentuado aumento celular e nuclear, preservação da relação núcleo/citoplasma, discreta hipercromasia, perda dos detalhes de cromatina, a qual se apresenta borrada, vacuolização e policromasia citoplasmática. Multinucleação é comum e as células estão isoladas ou em grupos (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996). Podem aparecer células com formas bizarras e nucléolos únicos ou múltiplos, caso haja um processo reparativo coexistente (KURMAN e SOLOMON, 1994). Algumas drogas quimioterápicas podem induzir alterações semelhantes (CIBAS e DUCATMAN, 1996).

O uso de DIU pode resultar em dois padrões de atipia celular benigna endocervical ou endometrial (CIBAS e DUCATMAN, 1996). No primeiro, que mimetiza adenocarcinoma, as células atípicas arranjam-se em pequenos grupos, raramente estão isoladas e têm citoplasma vacuolizado abundante. Os núcleos estão aumentados, com nucléolos proeminentes (CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO, 1997). No segundo padrão, encontram-se células isoladas, com grandes núcleos hipercromáticos e alta relação núcleo/citoplasma. As células podem lembrar HSIL, a não ser pela presença de nucléolos (CIBAS e DUCATMAN, 1996). Alterações reparativas também estão presentes com frequência e o esfregaço apresenta, muitas vezes, inflamação (CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO, 1997). Em pacientes que utilizam DIU essas alterações devem ser consideradas benignas (CIBAS e DUCATMAN, 1996). Às vezes é necessária remoção do DIU e repetição do exame citológico após quatro a seis semanas, pois após esse período as alterações desaparecem (BIBBO, 1997).

3.15.3. CÉLULAS METAPLÁSICAS

A metaplasia é um evento freqüente, que pode estar confinado a uma pequena área ou ser extenso. Vários estudos de microscopia eletrônica mostram

que as células de reserva do epitélio endocervical têm o potencial de se diferenciar tanto em células endocervicais produtoras de muco, quanto em células escamosas. A razão exata para a última diferenciação ainda é desconhecida. Evidências experimentais sugerem que hormônios, principalmente estrógenos, podem ter papel na metaplasia escamosa. Também há boas evidências de que, durante a vida adulta, essa transformação ocorre na junção escamo-colunar ou zona de transformação do cérvix uterino. O epitélio metaplásico estará comumente envolvido em eventos neoplásicos iniciais que afetem essa região (KOSS, 1992; BIBBO, 1997).

Fatores de iniciação e promoção da metaplasia escamosa incluem irritação crônica de natureza física, como a causada pelo uso de DIU, irritantes químicos, inflamação, destruição celular e alterações endócrinas na idade reprodutiva (BIBBO, 1997, MEISELS e MORIN, 1997).

A metaplasia cervical escamosa é representada por um espectro de alterações epiteliais, com células em vários graus de maturidade. As células tendem a ser isoladas, com bordos distintos, redondas, ovais ou poliédricas. No citoplasma há coloração mais densa na zona mais externa ou ectoplasma, e uma zona mais clara perinuclear ou endoplasma. Os núcleos são relativamente pequenos, redondos ou ovais, centralizados e uniformes, com cromatina finamente granular. Na metaplasia imatura, a maioria das células é redonda ou oval. Os núcleos, particularmente nas células com aparência mais jovem, são grandes, aumentando a relação núcleo/citoplasma. Pode haver irregularidade na forma celular e a diferenciação diagnóstica com alterações displásicas deve ser feita com base na cromatina regularmente distribuída, finamente granular e não-hipercromática (BIBBO, 1997).

Em esfregaços cervicais, a metaplasia aparece como lençóis de células, com citoplasma abundante, contíguos com grupos de células endocervicais. Ocasionalmente, as evidências citológicas de metaplasia estão associadas a anormalidades moderadas ou severas nas células componentes, representando metaplasia atípica. As alterações podem compreender aumento nuclear ou binucleação confinadas a células isoladas dentro de grupos ou, ser mais

marcadas. No último caso, podem ser observados aumento celular e nuclear significantes e nucléolos proeminentes. Pacientes com alterações nucleares mais acentuadas deveriam ter acompanhamento cuidadoso, incluindo colposcopia, particularmente se além dos grupos aparecem células alteradas isoladas no esfregaço (KOSS, 1992).

4. MATERIAL

Após contato com Laboratórios de Análises Clínicas dos Estados do Paraná e Santa Catarina, foram selecionados quatro, nos quais quatro profissionais responsáveis pelo setor de citologia clínica concordaram em efetuar estudos interobservadores com lâminas de material cervical de seus arquivos. Estes possuem apenas um ou dois profissionais no setor de citologia e foram considerados, portanto, de pequeno porte. Recomendou-se aos participantes que selecionassem para o estudo esfregaços que refletissem o espectro de classificações comumente encontradas na rotina.

Desta forma, foram cedidas pelos participantes 59 lâminas permanentes de material cervical, consideradas por eles como satisfatórias, e acompanhadas de cópias de seus respectivos laudos. Além disso, para o emprego de tais lâminas no trabalho, as pacientes assinaram um termo de consentimento informado, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná e, cujo modelo consta do Apêndice 1. Não houve disponibilização das informações clínicas sobre as pacientes.

Os esfregaços recebidas foram submetidas a uma avaliação inicial, por dois observadores, no Laboratório de Citologia da Universidade Federal do Paraná, na qual 13 delas foram excluídas por serem consideradas inadequadas devido à escassa celularidade ou ressecamento do líquido de montagem com desprendimento de parte da lamínula, comprometendo o reconhecimento de

determinados campos e, portanto, de possíveis alterações celulares. Assim, apenas 46 lâminas foram utilizadas no trabalho.

Em questionário aplicado aos participantes, obteve-se dados sobre a carga de trabalho, experiência, número de ginecologistas com os quais trabalham e principais características da metodologia de rotina (Apêndice 2). Os principais procedimentos adotados para coleta, transporte, fixação, coloração, montagem e manuseio do material nos laboratórios envolvidos, que podem ter contribuído para as principais características dos esfregaços que seriam revisadas, constam do Quadro 1. Realizou-se ainda uma entrevista com os observadores participantes, na qual os mesmos informaram a respeito de seus procedimentos de controle de qualidade interno e externo.

QUADRO 1 - PRINCIPAIS PROCEDIMENTOS EMPREGADOS NOS LABORATÓRIOS PARTICIPANTES PARA O PREPARO DAS AMOSTRAS CEDIDAS PARA O ESTUDO, INCLUINDO COLETA, FIXAÇÃO, TRANSPORTE E COLORAÇÃO EMPREGADAS.

Metodologia	Laboratório 1	Laboratório 2	Laboratório 3	Laboratório 4
Coleta	Dupla (ecto e endocervical)	Tríplice tradicional*	Dupla (ecto e endocervical)	Tríplice tradicional #
Fixação	etanol 95 a 100%	etanol 95 a 100%	etanol 95 a 100%	etanol 95 a 100%
Coloração	Shorr modificada**	Papanicolaou modificada, utilizando kit Newprov®***	Papanicolaou modificada, utilizando kit Newprov®***	Papanicolaou modificada, utilizando kit Newprov®***
Montagem dos esfregaços	Verniz para madeira Ipiranga® e lamínula	Verniz e lamínula	Verniz automotivo e lamínula	Camada uniforme de verniz automotivo Wanda® dispensando uso de lamínula

NOTA: * Coleta tríplice, com espátula de Ayre para ectocérvix e junção escamo-colunar e com escova cilíndrica para endocérvix, de acordo com TAKAHASHI (1982).

Em algumas amostras não houve coleta endocervical

** Coloração de Shorr modificada (Anexo 1)

*** Coloração de Papanicolaou modificada adquirida na forma de kit com corantes prontos. São seguidas as instruções do fabricante (Anexo 2).

5. MÉTODOS

5.1. ANÁLISE DOS ESFREGAÇOS

As identificações iniciais dos esfregaços foram cobertas e quaisquer outras marcações foram removidas para evitar o reconhecimento dos esfregaços por parte dos participantes. Os esfregaços receberam, então, uma numeração arbitrária e crescente, para facilitar o trabalho com os resultados.

A revisão dos esfregaços foi conduzida em três estágios distintos. O primeiro estágio (A) consistiu em obter um consenso de classificação no Laboratório de Citologia Clínica do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Paraná. Os esfregaços foram classificados por dois observadores, entre eles a autora, de maneira independente e, posteriormente, o consenso foi obtido fazendo-se revisão conjunta detalhada e discussão de cada lâmina. Observaram-se aspectos de adequação, categorização e interpretação dos esfregaços, de acordo com a padronização proposta neste estudo, que consta do item 5.2.

No segundo estágio (B), as interpretações originais foram utilizadas como resultados dos respectivos observadores que as enviaram. Em seguida, cada conjunto de lâminas de cada laboratório foi enviado, em sistema de rodízio, aos outros três participantes para revisão, em estudo cego. Assim, cada observador revisou todos os esfregaços, com exceção das originárias de seu próprio laboratório. Os escrutínios foram feitos segundo os critérios morfológicos e de interpretação empregados nas respectivas rotinas de trabalho dos laboratórios participantes.

Para a avaliação dos esfregaços no terceiro estágio (C), foi entregue aos profissionais participantes um texto com descrições e critérios morfológicos de possíveis alterações citológicas observadas em material cervical, bem como quadros com a semiquantificação dos principais critérios utilizados (Quadros 2 e 3), para o discernimento entre os diversos graus de alterações. Cada observador foi orientado a realizar uma segunda revisão de todos os esfregaços, levando em conta a padronização proposta neste trabalho, com base em estudo de consenso entre os autores mais conceituados na área e o Sistema Bethesda. Recomendou-se que as características observadas, bem como a opção que se referia à classificação ou resultado, fossem assinaladas em um tipo de laudo padrão (Apêndice 4), elaborado com base nas recomendações do Sistema Bethesda, e que contém uma seção para a expressão em cruzes dos principais critérios. Apenas dois dos observadores participaram deste estágio.

Os resultados fornecidos pelos participantes nas etapas B e C foram confrontados entre si e com o consenso (A) para acessar a variabilidade interobservadores existente, além de verificar se os resultados obtidos em C correlacionavam-se melhor com o de consenso (A).

5.2. REVISÃO E SEMIQUANTIFICAÇÃO DOS CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS UTILIZADOS PARA A INTERPRETAÇÃO DOS ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL.

Realizou-se extensa pesquisa bibliográfica, revisando os textos dos principais autores da área e do Sistema Bethesda (2001) para o estabelecimento dos principais critérios morfológicos para identificação de alterações que podem estar presentes em células de material cervical.

Foi, então, elaborado um texto contendo uma descrição morfológica para as alterações que podem ser encontradas em células do colo uterino. A partir do mesmo, elaborou-se um resumo, que foi entregue aos profissionais dos laboratórios participantes, no estágio C, como base para a realização das avaliações dos esfregaços.

5.2.1. DESCRIÇÃO DE ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS INDICATIVAS DE ANORMALIDADES EM CÉLULAS DE MATERIAL CERVICAL.

5.2.1.1. Células escamosas atípicas (ASC)

As alterações celulares são sugestivas de uma lesão intraepitelial escamosa, ou seja, são mais marcadas que aquelas dos processos reativos, mas são quantitativamente ou qualitativamente insuficientes para uma interpretação definitiva (KURMAN e SOLOMON, 1994; BETHESDA, 2001).

Nas células alteradas, os núcleos podem estar duas e meia a três vezes maiores que o de uma célula intermediária normal, com aumento discreto na relação núcleo/citoplasma (KURMAN e SOLOMON, 1994; MORAES e LONGATO, 2000). Pode ser vista discreta hipercromasia, mas a cromatina continua regularmente distribuída e sem granulosidade. Pode haver variação na forma e tamanho nuclear e binucleação. O contorno nuclear geralmente é liso, fino e bem delimitado, mas pode ser levemente irregular (KURMAN e SOLOMON, 1994; MEISELS e MORIN, 1997; MORAES e LONGATO, 2000). Também podem ser classificadas como ASC-US as células com alguns, mas não todos os achados de infecção por HPV (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO e MORAES, 1998). Deve-se notar que uma vacuolização citoplasmática sem qualquer atipia nuclear é considerada alteração benigna e não deve ser classificada como ASC-US nem como LSIL (KURMAN e SOLOMON, 1994). As células maduras com núcleo aumentado podem mostrar

coloração citoplasmática anormal, com anfofilia e queratinização. Podem ser vistas células binucleadas e não há coilócitos (MEISELS e MORIN, 1997).

Quando há aumento nuclear com hipercromasia, núcleos com irregularidades no contorno e distribuição da cromatina e pleomorfismo celular em células escamosas associadas com atrofia, estas deveriam ser classificadas como ASC-US. A colheita de novo material após terapia estrogênica pode auxiliar na decisão diagnóstica, uma vez que uma simples atrofia é resolvida dessa maneira e uma lesão escamosa significativa é melhor distinguida em meio a células maduras após a administração dos estrógenos (CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO e MORAES, 1998). Em células metaplásicas menos maduras podem ocorrer alterações conhecidas como metaplasia atípica. O aumento nuclear é de cerca de três vezes o tamanho de um núcleo de célula intermediária normal e, nesse caso, o diagnóstico diferencial deve ser feito entre metaplasia reativa e HSIL, sendo que LSIL não é uma hipótese a ser considerada. Também pode-se incluir nas categorias ASC-US ou ASC-H, a ocorrência de marcada alteração celular envolvendo fragmentos de tecidos ou lençóis de células escamosas imaturas, ou seja, reparo atípico. A diferenciação diagnóstica se dá entre processo reparativo exuberante e carcinoma (KURMAN e SOLOMON, 1994).

5.2.1.2. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)

Engloba alterações celulares associadas com efeitos citopáticos do HPV (atipia coilocítica) e displasia leve ou NIC I (KOSS, 1992; CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997; BIBBO 1997; BETHESDA, 2001).

As células ocorrem isoladas ou em lençóis e predominam as discarióticas do tipo intermediária ou superficial com citoplasma claro, translúcido e bordos angulares bem definidos, ou seja, com características de maturidade. Os núcleos estão aumentados em cerca de três vezes o de uma célula intermediária normal, ocupando menos que um terço da área total da célula. A relação

núcleo/citoplasma está moderadamente aumentada (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996; BIBBO, 1997; MEISELS e MORIN, 1997; MORAES e LONGATO, 2000).

Os núcleos são redondos ou ovais. A membrana nuclear, em geral, é lisa e claramente discernível, mas nem sempre é claramente visível. Isso pode ocorrer em infecções por HPV, quando a cromatina está borrada (TAKAHASHI, 1982; KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997; MORAES e LONGATO, 2000). Há moderada variação no tamanho e na forma nuclear, ocasionalmente acompanhada de bi ou multinucleação (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996; MORAES e LONGATO, 2000). A cromatina é finamente granular ou reticular, regularmente distribuída e apenas levemente hipercromática. Os nucléolos, em geral, não são visíveis (TAKAHASHI, 1982; KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997, BIBBO e MORAES, 1998; MORAES e LONGATO, 2000; ATKINSON e SILVERMAN, 2000).

Coilócitos são células escamosas maduras, intermediárias ou superficiais, caracterizadas por uma grande cavidade perinuclear bem definida. Essa cavidade é opticamente clara e possui um anel de citoplasma denso e intensamente corado em sua periferia. O núcleo dos coilócitos mostra vários graus de degeneração, dependendo do estágio da infecção. Muito freqüentemente, a cromatina aparece borrada, sem detalhes claros e a membrana nuclear em geral não é aparente. Não há nucléolos nem corpos de inclusão nucleares. Binucleação é freqüente. Os coilócitos podem ocorrer isolados ou mais freqüentemente em grupos e devem apresentar, além das cavidades, as anormalidades nucleares citadas para serem indicativos de diagnóstico de LSIL. Halos sem anormalidades nucleares não qualificam para esse diagnóstico (KOSS, 1992; KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996; MEISELS e MORIN, 1997; BETHESDA, 2001).

5.2.1.3. Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)

Compreende displasia moderada ou NIC II, displasia acentuada e carcinoma *in situ*, ambos considerados NIC III (BIBBO, 1997; MEISELS e MORIN, 1997; BIBBO e MORAES, 1998; MORAES e LONGATO, 2000; ATKINSON e SILVERMAN, 2000).

Em HSIL as células são predominantemente redondas ou ovais, com citoplasma de aparência imatura, delicado ou denso, e podem ocorrer sozinhas, em agregados sinciciais ou em fila indiana (KURMAN e SOLOMON, 1994; MEISELS e MORIN, 1997; ATKINSON e SILVERMAN, 2000).

O aumento nuclear muitas vezes é da mesma ordem do observado em LSIL ou até mesmo menor, mas a área citoplasmática está diminuída, pois o tamanho global das células é menor, devido ao menor grau de diferenciação, o que acarreta um marcado aumento na relação núcleo/citoplasma. Algumas das lesões podem possuir células com citoplasma abundante e anormalmente queratinizado, com núcleos grandes e hipercromáticos, cromatina borrada, pleomorfismo, anisocariose e hipercromasia (KURMAN e SOLOMON, 1994; ATKINSON e SILVERMAN, 2000).

A cromatina é granular ou mostra bandas irregulares e cromocentros distribuídos regularmente. Os nucléolos são pequenos ou não estão visíveis. A membrana nuclear é muitas vezes irregularmente corada (KURMAN e SOLOMON, 1994; BIBBO e MORAES, 1998; ATKINSON e SILVERMAN, 2000).

Na displasia moderada ou NIC II, a maioria das células é redonda ou oval, mas células alongadas ou bizarras podem ocasionalmente ser encontradas. O citoplasma é cianofílico, mas um número relativamente grande de células pode mostrar eosinofilia. Os núcleos estão aumentados, geralmente ocupando menos da metade da área total da célula, são redondos ou ovais, às vezes alongados ou com forma irregular. A cromatina é regularmente distribuída e leve ou moderadamente hipercromática. Os nucléolos, em geral, estão ausentes e a relação núcleo/citoplasma está aumentada, tanto pelo aumento nuclear quanto pela diminuição do volume citoplasmático (TAKAHASHI, 1982; KOSS, 1992; BIBBO, 1997).

Em displasia acentuada ou NIC III, o tamanho das células é comparável ao de parabasais normais (BIBBO, 1997). O citoplasma geralmente é escasso, tipicamente formando um anel em torno do núcleo, mas nas células discarióticas é bem preservado e de volume mais variável do que nas células de carcinoma *in situ* (TAKAHASHI, 1982; BIBBO, 1997). As células são redondas a ovais e freqüentemente irregulares ou alongadas, podendo ser vistas sozinhas ou em agregados. Em lesões severas, os agregados têm composição sincicial, com bordos celulares indistintos e núcleos irregularmente arranjados. As lesões escamosas queratinizadas, alguma vezes, contêm células grandes com citoplasma eosinofílico (BIBBO, 1997). Há aumento na relação núcleo/citoplasma e o núcleo ocupa pelo menos dois terços da área total da célula, com cromatina hipercromática de padrão anômalo, irregularmente distribuída e grosseiramente granular (TAKAHASHI, 1982; BIBBO, 1997). A cromatina nuclear distribui-se ao acaso e em arranjos densos, ao contrário do que ocorre no carcinoma *in situ* em que há espaços claros intercromatínicos (TAKAHASHI, 1982). Em lesões de proliferação ativa, podem ser vistos nucléolos eosinofílicos, mas estes estão, em geral, obscurecidos pela cromatina hipercromática. Algumas displasias severas mostram extrema irregularidade na forma e tamanho celular e pode se tornar difícil a diferenciação com carcinoma escamoso invasor na presença de células de forma bizarra e com núcleo anormal.

O termo carcinoma *in situ* refere-se a lesões epiteliais compostas por células com achados de malignidade, mas que não exibem indícios de crescimento invasivo, isto é, o câncer está confinado ao epitélio de revestimento (TAKAHASHI, 1982; BIBBO, 1997). Devido à natureza indiferenciada das células componentes, há perda das características de maturação citoplasmática e as células são predominantemente redondas ou ovais. O citoplasma é escasso e, em geral, basofílico o que reflete a falta de queratinização, sendo que células alteradas com citoplasma eosinofílico provavelmente derivam de uma displasia coexistente (BIBBO, 1997). As células podem aparecer isoladas ou, devido a distúrbios na divisão citoplasmática durante a mitose, arranjar-se em agregados sinciciais, nos quais os bordos celulares estão indistintos e os núcleos,

amontoados. As duas últimas características diferenciam os sincícios dos lençóis presentes nas displasias, nos quais os bordos celulares mais distintos e o arranjo mais regular refletem um grau de maturação um pouco maior das células displásicas em relação às de carcinoma *in situ* (BIBBO, 1997). A cromatina varia de finamente granular e irregularmente distribuída a grosseiramente granular e hipercromática (BIBBO, 1997), podendo ter padrão compacto, com grânulos de pequeno ou médio porte (TAKAHASHI, 1982). Em células isoladas, a membrana nuclear é bem definida, mas pode ter aparência interrompida devido à sedimentação irregular de cromatina grosseira. A área relativa do núcleo pode ser a mesma de NIC III e os nucléolos também podem estar obscurecidos pela cromatina hipercromática (BIBBO, 1997). O esfregaço, em geral, não apresenta diátese tumoral (TAKAHASHI, 1982), representada pela presença de um precipitado granular amorfo, geralmente misturado a células necróticas e hemácias degeneradas (CIBAS e DUCATMAN, 1996). Em 1972, GRAHAM apontou como típica do carcinoma *in situ* a chamada célula do terceiro tipo, na qual o núcleo é tipicamente maligno e a distância do bordo nuclear ao bordo celular é menor que o diâmetro máximo do núcleo, ou seja, o citoplasma é bastante escasso. O bordo celular é bem definido e a membrana nuclear é fina, mas irregular. O núcleo, em geral apresenta-se arredondado ou com endentações e possui grumos proeminentes, fortemente corados e distribuídos irregularmente.

Graus extremos de heterogeneidade das células cancerosas são incomuns em lesões de alto grau no estágio de carcinoma *in situ*, o que constitui um achado de importância diagnóstica (KOSS, 1992).

5.2.1.4. Carcinoma escamoso invasor

O diagnóstico citológico do carcinoma escamoso invasor pode ser mais difícil que o do carcinoma *in situ* devido à presença de material necrótico e sangue, que podem obscurecer as células cancerosas, com frequência, pobremente preservadas (KOSS, 1992). As formas celulares redondas ou ovais são mais numerosas que na displasia, sendo predominantes as células cancerosas

que mostram, em geral, acentuado pleomorfismo, com aberrações nucleares e citoplasmáticas (KOSS, 1992; BIBBO, 1997). As células estão geralmente arranjadas em agregados sinciciais, nos quais possuem bordos indistintos, podendo demonstrar polaridade alterada (BIBBO, 1997). Outro achado comum é a presença de grandes lençóis de células ou fragmentos de tumor, removidos da superfície frágil no momento da coleta. Em geral, esses grupos são muito espessos e deve-se procurar por células cancerosas isoladas para confirmar o diagnóstico (KOSS, 1992). A configuração nuclear está em parte relacionada com a forma da célula. O carcinoma invasor tem a maior proporção de formas nucleares não isodiamétricas.

5.2.1.5. Células glandulares atípicas (AGC)

Refere-se a células endocervicais ou endometriais que mostram atipias nucleares que excedem alterações reativas ou reparativas, mas que não possuem achados inequívocos de adenocarcinoma (KURMAN e SOLOMON, 1994; MORAES e LONGATO, 2000).

Em AGC, as células ocorrem em pequenos grupos, geralmente de 5 a 10 células, com bordos mal definidos, mínima sobreposição nuclear e citoplasma escasso, quando comparadas a células endocervicais normais. Os núcleos estão pouco aumentados, embora se observe, algumas vezes, área três a cinco vezes maior que em células endocervicais normais. Podem ser vistos nucléolos pequenos e hipercromasia discreta. Pode ocorrer discreta variação na forma do núcleo e a cromatina, em geral, é regularmente distribuída (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996; ATKINSON e SILVERMAN, 2000). Apesar da atipia, freqüentemente são mantidas a polaridade e a adesão entre as células alteradas (ATKINSON e SILVERMAN, 2000).

Em AGC provavelmente neoplasia, as células ocorrem em faixas ou rosetas com superposição nuclear. Quando em lençóis, o padrão em favo de mel é perdido devido a: aumento da relação núcleo/citoplasma, diminuição do

volume citoplasmático e pouca definição dos bordos celulares (KURMAN e SOLOMON, 1994; CIBAS e DUCATMAN, 1996). Geralmente é evidente hipercromasia associada com cromatina fina ou moderadamente granular. Os nucléolos são pouco visíveis e podem aparecer figuras de mitose (KURMAN e SOLOMON, 1994).

Os critérios que têm sido úteis na diferenciação entre alterações benignas e neoplásicas em casos classificados como células glandulares atípicas são: membranas nucleares irregulares, células alteradas isoladas e decréscimo do volume citoplasmático (BETHESDA, 2001).

5.2.1.6. Adenocarcinoma in situ (AIS)

Os esfregaços estão, com frequência, livres de necrose (KOSS, 1992; BIBBO, 1997). São vistos lençóis de células glandulares malignas amontoadas em todos os casos de AIS bem diferenciados e em 60% dos casos pouco diferenciados. Células isoladas são raras e de pouco valor diagnóstico. Um achado particular em ambos é a presença de faixas curtas de células com núcleos em pseudoestratificação, que se estendem para fora dos bordos (BIBBO, 1997; BETHESDA, 2001). Outros achados muito significantes são grupos circulares conhecidos como rosetas, com os citoplasmas orientados para o lúmen central (BIBBO, 1997; MEISELS e MORIN, 1997; BETHESDA, 2001). Os núcleos geralmente são grandes e hipercromáticos (KOSS, 1992). Há lençóis e grupos hipercromáticos de células compactadas ou amontoadas, com núcleos sobrepostos e perda do padrão em favo de mel (BETHESDA, 2001). Um achado ocasionalmente útil é a presença de núcleos desnudos do citoplasma colunar, que mantêm sua polaridade e pseudoestratificação, dando aparência emplumada ou esfíapada (BIBBO, 1997). Devido ao uso de escovas para coleta de material endocervical, o aspecto de plumas pode estar presente em grupos de células completamente normais, sendo um indício pouco confiável de adenocarcinoma na ausência de anormalidades nucleares (KOSS, 1992). A cromatina tem padrão grosseiramente granular e é regularmente distribuída, podendo estar presentes

corpos apoptóticos e figuras de mitose (BETHESDA, 2001). Quando há uma lesão intraepitelial escamosa coexistente, as células escamosas alteradas podem predominar e as endocervicais atípicas, estar completamente ausentes ou ser negligenciadas na leitura da lâmina (MEISELS e MORIN, 1997).

5.2.1.7. Adenocarcinoma invasor

Em amostras citológicas, as células cancerosas geralmente aparecem em grupos que podem ser compactos, redondos, papilares ou arrançados em rosetas. Os núcleos mostram tamanho aumentado, anisocariose e hipercromasia. As células isoladas podem manter a forma colunar, mas freqüentemente são redondas, ovais ou com formas irregulares. As principais alterações ocorrem no núcleo, que é aumentado, hipercromático, com cromatina grosseiramente granular e que pode apresentar nucléolos grandes, evidentes e, às vezes, múltiplos (KOSS, 1992).

5.2.2. SEMIQUANTIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS UTILIZADOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE LÂMINAS DE MATERIAL CERVICAL.

Com base nos critérios citomorfológicos clássicos, citados na literatura, tentou-se averiguar quais deles eram mais relevantes para a discriminação entre as categorias de classificação. Com esse objetivo, dois observadores (entre eles a autora) realizaram o escrutínio de 100 lâminas de material cervical do arquivo da UFPR compreendendo classificações de LSIL, HSIL, carcinoma escamoso invasor e adenocarcinoma *in situ* e invasor. Foi empregado o uso de cruzes na tentativa de estimar a intensidade com que alguns dos critérios se apresentavam nos esfregaços. Tais lâminas foram classificadas, observando-se o padrão de cruzes que mais se repetia para cada uma das diferentes classificações. Não houve necessidade de se realizar uma análise destes dados, uma vez que houve pouca variação no padrão de cruzes apresentado em cada uma das classificações

e que esse padrão se baseava também nas idéias de quantidade expressas pelos principais autores da área, que constam das descrições morfológicas revisadas neste estudo.

A semiquantificação proposta para os principais critérios utilizados na classificação de lâminas de material cervical consta nos Quadros 2 e 3. Esta foi dividida para lesões escamosas e glandulares devido às diferenças das classificações nessas categorias.

QUADRO 2 - SEMIQUANTIFICAÇÃO, EM CRUZES, DOS PRINCIPAIS CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS UTILIZADOS PARA DISCERNIMENTO ENTRE OS VÁRIOS GRAUS DE ALTERAÇÃO QUE AS CÉLULAS ESCAMOSAS PODEM APRESENTAR EM LÂMINAS DE MATERIAL CERVICAL.

			Hipercro masia	Cariome galia	Aumento da relação núcleo citoplasma	Padrão granular da cromatina	Irregularidade de distribuição da cromatina	Contorno irregular do núcleo	Pleomorfismo celular	Núcléolos aberrantes
LESÃO INTRA-EPITE-LIAL ESCA-MOSA	DE BAIXO GRAU	DIS-PLA-SIA LEVE	+	+ a ++	+	Finamente granular	+ a ++	0	0	0
	DE ALTO GRAU	DIS-PLA-SIA MODERADA	++	++	++	Finamente granular	++	+	0	0
		DIS-PLA-SIA ACENTUA- DA	+++	+++	+++	Grosseirame nte granular	+++	++	++	0
		CAR- CINOMA <i>in situ</i>	++++	++ a +++	++++	Grumos grosseiros	++++	+++	+	0
CARCINOMA INVASOR			++++	++	++ a +++	Grumos grosseiros	++++	+++ a ++++	+++ a ++++	+++

QUADRO 3 - SEMIQUANTIFICAÇÃO, EM CRUZES, DOS PRINCIPAIS CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS UTILIZADOS PARA DISCERNIMENTO ENTRE OS VÁRIOS GRAUS DE ALTERAÇÃO QUE CÉLULAS GLANDULARES PODEM APRESENTAR EM ESFREGAÇOS CERVICAIS.

		Hipercromasia	Cariomegalia	Aumento da relação núcleo citoplasma	Padrão granular da cromatina	Irregularidade de distribuição da cromatina	Contorno irregular do núcleo	Nucléolos	Anisonucleose	Padrão de grupamentos celulares
ADENOCARCINOMA	<i>in situ</i>	++ a +++	++ a +++	+++	Grumos grosseiros	+++	+ a ++	Micronucléolos	++ a +++	Algumas células com aparência de anel. Rosetas e plumagens. Faixas curtas de células muito sobrepostas, com núcleos em pseudo-estratificação se estendendo para fora da faixa.
	INVASOR	+++	+++	++	Grumos grosseiros	+++ a ++++	+++	Macronucléolos	+++	Marcada sobreposição e polaridade desordenada dos núcleos. Rosetas apenas no tipo bem diferenciado.

5.3. CODIFICAÇÃO PROPOSTA PARA AS CATEGORIZAÇÕES GERAL E ESPECÍFICA DOS ESFREGAÇOS, COM DIVISÃO EM GRUPOS E SUBGRUPOS DE CLASSIFICAÇÃO.

As possibilidades de classificação, bem como combinações entre classificações, que poderiam ser encontradas nos esfregaços, foram expressas na forma de códigos numéricos. O desenvolvimento dessa codificação visou condensar as interpretações e comentários em uma escala razoavelmente concisa, para facilitar as comparações entre os resultados e o processamento eletrônico dos dados. Definiram-se oito grandes grupos dispostos em ordem crescente de intensidade para alterações escamosas e glandulares, seguidos de três grupos que abrangem as possíveis combinações entre estas alterações. Os grandes grupos representam categorizações gerais dos esfregaços, baseadas nas alterações observadas. Os grupos, em geral, foram subdivididos em classificações específicas ou subgrupos. Procurou-se contemplar todas as possibilidades, o que não implica, necessariamente, que todas as classificações estivessem representadas nos esfregaços.

GRUPO 1: NEGATIVO PARA LESÃO INTRAEPITELIAL OU MALIGNIDADE

GRUPO 2: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS ESCAMOSAS – CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS

20 - ASC-US

21 – ASC-H

GRUPO 3: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS ESCAMOSAS – Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)

30 - Lesão intraepitelial escamosa de Baixo grau (NIC I) displasia leve

31 - Lesão intraepitelial escamosa de Baixo grau (NIC I) associada a efeitos citopáticos do HPV

GRUPO 4: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS ESCAMOSAS –
Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)

- 40 Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC II) displasia moderada
- 41 Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC III) displasia acentuada
- 42 Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC III) carcinoma *in situ*
- 43 HSIL – não se pode excluir invasão

GRUPO 5: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS ESCAMOSAS –
Carcinoma escamoso invasor

- 50 Carcinoma invasor

GRUPO 6: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS GLANDULARES
– Células glandulares atípicas (AGC)

- 60 Células glandulares atípicas (endocervical)
- 61 Células glandulares atípicas (endometrial)

GRUPO 7: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS GLANDULARES
– Adenocarcinoma *in situ* (AIS)

- 70 - Adenocarcinoma *in situ* (endocervical)
- 71 – Adenocarcinoma *in situ* (endometrial)

GRUPO 8: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS GLANDULARES
– Adenocarcinoma invasor

- 80 Adenocarcinoma invasor (endocervical)
- 81 Adenocarcinoma invasor (endometrial)

GRUPO 9: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS ESCAMOSAS ASSOCIADAS A CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS

- 90 Células glandulares atípicas + ASC – US
- 91 Células glandulares atípicas + ASC-H
- 92 Células glandulares atípicas + LSIL (NIC I) displasia leve
- 93 Células glandulares atípicas + LSIL (NIC I) displasia leve associada a efeitos citopáticos de infecção por HPV
- 94 Células glandulares atípicas + HSIL (NIC II) displasia moderada
- 95 Células glandulares atípicas + HSIL (NIC III) displasia acentuada
- 96 Células glandulares atípicas + HSIL (NIC III) carcinoma *in situ*
- 97 Células glandulares atípicas + HSIL não se pode excluir invasão

GRUPO 10: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS ESCAMOSAS ASSOCIADAS A ADENOCARCINOMA *in situ*

- 100 Adenocarcinoma *in situ* + ASC – US
- 101 Adenocarcinoma *in situ* + ASC – H
- 102 Adenocarcinoma *in situ* + LSIL (NIC I) displasia leve
- 103 Adenocarcinoma *in situ* + LSIL (NIC I) displasia leve associada a efeitos citopáticos de infecção por HPV
- 104 Adenocarcinoma *in situ* + HSIL (NIC II) displasia moderada
- 105 Adenocarcinoma *in situ* + HSIL (NIC III) displasia acentuada
- 106 Adenocarcinoma *in situ* + HSIL (NIC III) carcinoma *in situ*
- 107 Adenocarcinoma *in situ* + HSIL não se pode excluir invasão

GRUPO 11: ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS ESCAMOSAS ASSOCIADAS À ADENOCARCINOMA INVASOR

- 110 Carcinoma adenoescamoso

5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

O ponto principal deste estudo é a análise da variabilidade interobservadores no que diz respeito à avaliação de alterações epiteliais em lâminas de material cervical.

Foi utilizado o teste Z para duas proporções, com categorias mutuamente excludentes, a fim de analisar os índices de concordância e discordância dos observadores entre si e com o consenso.

Para verificar a variabilidade interobservadores foi utilizado o teste *kappa* não ponderado para comparação entre duas avaliações. *Kappa* é uma medida de concordância que não requer suposição acerca da classificação correta e que inclui uma correção para as concordâncias que seriam devidas apenas ao acaso. *Kappa* varia de -1 a +1. O valor de *kappa* +1 indica concordância perfeita. Pode-se considerar concordância excelente para valores acima de +0,75, enquanto que valores abaixo de +0,40 representam concordância ruim. Os valores entre +0,40 e +0,75 representam concordância aceitável ou boa. Um valor de *kappa* negativo seria indicativo de discordância sistemática (COCCHI et al., 1996). O valor zero representa concordância casual (KATO et al., 1995). O valor de *kappa* foi calculado para cada par arbitrário de laboratórios. O *kappa* médio foi computado em relação a todos os pares de laboratórios. Foi calculada também a porcentagem global de concordância, que é a porcentagem de diagnósticos positivos e negativos em concordância com as duas avaliações (JEKEL et al, 1999).

Cálculos específicos foram realizados: 1) para cada um dos laboratórios, analisando a concordância com todos os outros participantes; 2) para o consenso (A), verificando a concordância com os demais; 3) para três grandes categorias de classificação: negativo, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e lesão intraepitelial escamosa de alto grau, por concordância sobre sua presença ou ausência nos esfregaços revisados; 4) para duas categorias em que os esfregaços foram consideradas suspeitas ou negativas, sem que se levasse em consideração sua classificação.

Levando-se em conta os resultados do consenso, foram calculadas a sensibilidade e a especificidade das observações para a classificação dos esfregaços como suspeitos ou negativos, sendo que, a sensibilidade representa a habilidade em detectar todos os membros na população doente e a especificidade, em detectar todos os indivíduos não-doentes.

Foi utilizado o teste qui-quadrado (χ^2) para analisar a proporção de concordância e discordância total entre os dois examinadores que participaram do terceiro estágio (C) de avaliação dos esfregaços. Verificou-se a concordância entre os resultados correspondentes às avaliações realizadas pelos participantes “antes” e “depois” da recomendação da utilização da padronização dos critérios morfológicos.

A significância estatística foi considerada para $p < 0,05$, e todos os cálculos estatísticos foram efetuados utilizando-se a planilha eletrônica Excel (Microsoft®), com programação apropriada e o pacote estatístico Statistica (Statsoft®).

6. RESULTADOS

Todos os resultados obtidos para as 46 lâminas e remetidos pelos observadores 1 a 4 foram transformados em códigos numéricos, de acordo com a codificação proposta, de modo a tornar possível a análise estatística. Os resultados codificados para cada lâmina constam no Apêndice 5.

Ao todo foram analisadas 322 observações individuais, que correspondem à soma dos resultados de consenso, com os resultados de 4 observadores no primeiro estágio e de 2 observadores no segundo estágio. As análises dos dados foram feitas em duas etapas, sendo que na primeira avaliou-se a concordância entre os profissionais (observadores) no que diz respeito à categorização mais geral do material, isto é, com relação aos grupos de classificação. Na segunda etapa, analisou-se a concordância entre os mesmos profissionais com relação à categorização específica dos esfregaços, ou seja, concordância por subgrupos. Analisou-se primeiramente os resultados dos observadores em relação ao consenso e, a partir daí, a concordância dos participantes entre si.

Utilizando-se teste Z para duas proporções com categorias mutuamente exclusivas, analisou-se os resultados fornecidos pelos observadores (obs.) participantes à luz da categorização por grupos conforme demonstrado nas Tabelas 1 e 2. Na Tabela 1, compara-se os resultados dos observadores participantes com o consenso, observando-se concordância positiva para os observadores 2 e 4 (obs. 2: S=36, N=10; obs. 4: S=34, N=12, $p < 0,05$, onde S significa concordância e N significa discordância entre dois resultados) e concordância casual para os observadores 1 e 3 (obs. 1: S=28, N=18; e obs. 3: S=22, N=24, $p > 0,05$).

Na Tabela 2 observa-se a comparação dos resultados dos observadores entre si verificando-se, pelas análises pareadas, concordância positiva ($p \leq 0,05$), exceto para o observador 1 quando comparado com o 2 : observador 1 (obs. 2: S=27, N=19, $p > 0,05$; obs. 3: S=20, N=26; obs. 4: S=25, N=21, $p < 0,05$); observador 2 (obs. 3: S=22, N=24; obs. 4: S=32, N=14, $p < 0,05$); observador 3 (obs. 4: S=22, N=24, $p < 0,05$).

TABELA 1 - CONCORDÂNCIA ENTRE OS RESULTADOS DE 4 OBSERVADORES E O RESULTADO DE CONSENSO NA CATEGORIZAÇÃO POR GRUPOS PARA 46 ESFREGAÇOS DE CITOLOGIA CERVICAL: FREQUÊNCIA DE DISTRIBUIÇÃO DE 230 OBSERVAÇÕES INDIVIDUAIS.

		Obs1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
f	S	28	36	22	34
	N	18	10	24	12
f(%)	S	0,61	0,78	0,48	0,74
	N	0,39	0,22	0,52	0,26
Teste	Z	1,51	4,65	-0,30	3,69
	p	0,13	0,00	0,77	0,00

NOTA: f: frequência; f%: percentual de frequência;
 Z: teste Z para teste de proporção (categorias mutuamente excludentes);
 p: probabilidade (significância estatística para $p < 0,05$);
 obs - observador

TABELA 2 - CONCORDÂNCIA GLOBAL ENTRE 4 OBSERVADORES NA CATEGORIZAÇÃO POR GRUPOS PARA 46 ESFREGAÇOS DE CITOLOGIA CERVICAL: FREQUÊNCIA DE DISTRIBUIÇÃO DE 276 OBSERVAÇÕES PAREADAS.

		Obs1			Obs2		Obs3
		Obs2	Obs3	Obs4	Obs3	Obs4	Obs4
F	S	27	20	25	22	32	22
	N	19	26	21	24	14	24
f(%)	S	1,06	1,04	1,05	1,22	1,28	1,22
	N	0,59	0,43	0,54	0,52	0,30	0,52
Teste	Z	1,67	-2,87	1,96	-2,65	6,13	-2,65
	p	0,10	0,00	0,05	0,01	0,00	0,01

NOTA: f: frequência; f%: percentual de frequência;
 Z: teste Z para teste de proporção (categorias mutuamente excludentes);
 p: probabilidade (significância estatística para $p < 0,05$);
 obs - observador

Os resultados das análises dos testes de proporção por subgrupos verificadas em relação ao consenso e entre os participantes constam nas Tabelas 3 e 4. Na Tabela 3, comparando os observadores participantes com o consenso, observou-se concordância positiva para o observador 1 e concordância casual para os observadores. 2, 3 e 4 quando aplicado o teste Z de proporção (obs. 1: S=31, N=15, $p < 0,05$; obs. 2: S=28, N=18; obs. 3: S=28, N=18; e obs. 4: S=25, N=21, $p > 0,05$).

Na tabela 4, comparando-se os resultados dos observadores entre si verificou-se que todas as análises pareadas apresentaram concordância casual ($p > 0,05$): observador 1 (obs. 2: S=23, N=23; obs. 3: S=22, N=24; obs. 4: S=23, N=23); observador 2 (obs. 3: S=21, N=25; obs. 4: S=22, N=24); observador 3 (obs. 4: S=18, N=28).

TABELA 3 – CONCORDÂNCIA ENTRE OS RESULTADOS DE 4 OBSERVADORES E O RESULTADO DE CONSENSO NA CATEGORIZAÇÃO POR SUBGRUPOS PARA 46 ESFREGAÇOS DE CITOLOGIA CERVICAL: FREQUÊNCIA DE DISTRIBUIÇÃO DE 230 OBSERVAÇÕES INDIVIDUAIS.

		Obs1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
f	S	31	28	28	25
	N	15	18	18	21
f(%)	S	0,67	0,61	0,61	0,54
	N	0,33	0,39	0,39	0,46
Teste	Z	2,52	1,51	1,51	0,59
	p	0,01	0,13	0,13	0,55

NOTA: f: frequência; f %: percentual de frequência;
Z: teste Z para teste de proporção (categorias mutuamente excludentes);
p: probabilidade (significância estatística para $p < 0,05$);
obs - observador

TABELA 4 - CONCORDÂNCIA GLOBAL ENTRE 4 OBSERVADORES NA CATEGORIZAÇÃO POR SUBGRUPOS PARA 46 ESFREGAÇOS DE CITOLOGIA CERVICAL: FREQUÊNCIA DE DISTRIBUIÇÃO DE 276 OBSERVAÇÕES PAREADAS.

		Obs1			Obs2		Obs3
		Obs2	Obs3	Obs4	Obs3	Obs4	Obs4
F	S	23	22	23	21	22	18
	N	23	24	23	25	24	28
f(%)	S	0,50	0,48	0,50	0,46	0,48	0,39
	N	0,50	0,52	0,50	0,54	0,52	0,61
Teste	Z	0,00	-0,30	0,00	-0,59	-0,30	-1,51
	p	1,00	0,77	1,00	0,55	0,77	0,13

NOTA: f: frequência; f %: percentual de frequência;
Z: teste Z para teste de proporção (categorias mutuamente excludentes);
p: probabilidade (significância estatística para $p < 0,05$);
obs - observador

Na Tabela 5 observa-se a distribuição, por categoria de classificação, do somatório dos resultados dos observadores e dos resultados de consenso. A principal diferença que se pode notar é um maior número de lâminas interpretadas como negativas pelos observadores (65%) do que pelo consenso (43%).

TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DE 4 OBSERVADORES E DO CONSENSO PARA A CLASSIFICAÇÃO DE 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL, DIVIDIDOS EM 9 CATEGORIAS: SOMATÓRIO PARA 184 OBSERVAÇÕES.

Categoria	Observadores	%	consenso	%
Negativo	120	65,22	20	43,48
ASC	10	5,43	5	10,87
LSIL	22	11,96	10	21,74
HSIL	21	11,41	6	13,04
Carcinoma invasor	2	1,09	0	0,00
AGC	3	1,63	0	0,00
AIS	1	0,54	0	0,00
Adenocarcinoma invasor	1	0,54	1	2,17
Alterações mistas	4	2,17	4	8,70
Total	184	100	46	100

NOTA: alterações mistas correspondem a combinações entre alterações em células escamosas e glandulares.

A tabela 6 mostra a distribuição das observações das categorias de anormalidades epiteliais pelos observadores individuais e comparadas as observações de consenso. As maiores percentagens de concordância com o consenso foram verificadas com as categorias negativo, LSIL e HSIL.

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DE CADA OBSERVADOR E DO CONSENSO PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CERVICAL, DIVIDIDOS EM 9 CATEGORIAS.

Observadores	Negativo		ASC		LSIL		HSIL		Adeno-carcinomas		Alterações mistas	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
1	17	89,5	2	40,0	6	60,0	3	50,0	1	100	1	25,0
2	19	100	1	20,0	3	30,0	4	66,7	0	0	1	25,0
3	13	68,4	1	20,0	7	70,0	6	100	0	0	1	25,0
4	16	84,2	1	20,0	3	30,0	2	33,3	0	0	2	50,0
Consenso	19		5		10		6		1		4	

NOTA: alterações mistas correspondem a combinações entre alterações em células escamosas e glandulares.

Os resultados foram também submetidos à análise de concordância para verificar a percentagem de concordância entre os resultados dos observadores participantes e o de consenso. Foram analisados separadamente os dados por grupo de classificação (Tabela 7) e os dados por subgrupo (Tabela 8). Na análise por grupos obteve-se percentagem global média de concordância de 76,8 % e índice *kappa* de 0,51, como pode ser observado na Tabela 7. Na Tabela 8, que contém os resultados das análises por subgrupos, verifica-se uma percentagem global média de concordância de 67,4 % e índice *kappa* de 0,33. Esses resultados indicam menor concordância em relação aos subgrupos de classificação e concordância maior por grupos.

TABELA 7 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES EM ANORMA-LIDADES EPITELIAIS EM RELAÇÃO AO CONSENSO PARA GRUPOS

Comparações	Obs1			Obs2		Obs3	Média
	Obs2	Obs3	Obs4	Obs3	Obs4	Obs4	
concordância positiva	32	22	27	22	26	19	
discordância negativa	2	0	1	0	2	9	
discordância positiva	4	14	9	12	8	3	
concordância negativa	8	10	9	12	10	15	
% global de concordância	87,0	69,6	78,3	73,9	78,3	73,9	76,8
Kappa	0,64	0,41	0,50	0,49	0,51	0,48	0,51

NOTA: concordância positiva – todos sim com o consenso; discordância negativa - sim para o observador na linha superior e não para os outros, em relação ao consenso; discordância positiva - não para o observador na linha superior e sim para os outros, em relação ao consenso; concordância negativa – todos não em relação ao consenso; obs - observador

TABELA 8 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES EM ANORMALIDADES EPITELIAIS EM RELAÇÃO AO CONSENSO PARA SUBGRUPOS

Comparações	Obs1			Obs2		Obs3	Média
	Obs2	Obs3	Obs4	Obs3	Obs4	Obs4	
concordância positiva	23	22	23	21	22	10	
discordância negativa	5	6	2	7	3	11	
discordância positiva	8	9	8	7	6	18	
concordância negativa	10	9	13	11	15	7	
% global de concordância	71,7	67,4	78,3	69,6	80,4	36,9	67,4
Kappa	0,39	0,29	0,55	0,36	0,60	-0,24	0,33

NOTA: concordância positiva – todos sim com o consenso; discordância negativa - sim para o observador na linha superior e não para os outros, em relação ao consenso; discordância positiva - não para o observador na linha superior e sim para os outros, em relação ao consenso; concordância negativa – todos não em relação ao consenso; obs - observador.

Quando os esfregaços foram separados em apenas duas classificações, suspeitas e negativas, os resultados foram submetidos à análise de acurácia frente ao resultado de consenso, considerado nesse caso como padrão. Os resultados dessa análise estão descritos na Tabela 9. A sensibilidade média encontrada entre os observadores participantes foi de 56,7%, enquanto a especificidade média foi de 93,8% e a prevalência de casos suspeitos de 56,5%.

TABELA 9 – ANÁLISE DE ACURÁCIA INTEROBSERVADORES PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS EM RELAÇÃO AO CONSENSO: VALORES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE PARA CLASSIFICAÇÕES SUSPEITA X NEGATIVA

Observações	Obs1	Obs 2	Obs 3	Obs 4	
Verdadeiro positivo	17	10	20	12	
Verdadeiro negativo	19	20	16	20	
Falso positivo	1	0	4	0	
Falso negativo	9	16	6	14	
Total	46	46	46	46	
Teste de acurácia					Média
Sensibilidade (%)	65,4	38,5	76,9	46,2	56,7
Especificidade (%)	95,0	100	80,0	100	93,8
Valor preditivo positivo (%)	94,4	100	83,3	100	94,4
Valor preditivo negativo (%)	67,9	55,6	72,7	58,8	63,7
Prevalência (%)	56,5				

NOTA: obs indica observador.

Quando os esfregaços foram separados de acordo com seus grupos de categorização, os resultados obtidos, comparados com o consenso, foram submetidos à análise de concordância, e constam nas Tabelas 10 a 13. A percentagem global média de concordância para os resultados negativos foi 93,7%; para ASC, 15,0%; para LSIL, 32,5% e para HSIL, 50,0%.

TABELA 10 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES, EM RELAÇÃO AO CONSENSO, PARA CLASSIFICAÇÃO DE ESFREGAÇOS COMO NEGATIVAS PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS

Comparações	Obs1	Obs2	Obs3	Obs4	
concordância positiva	19	20	16	20	
discordância negativa	1	0	4	0	
					Média
% global de concordância	95,0	100	80,0	100	93,7

NOTA: obs indica observador.

TABELA 11 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES, EM RELAÇÃO AO CONSENSO, PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS NO GRUPO DE CLASSIFICAÇÃO CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS (ASC)

Comparações	Obs1	Obs2	Obs3	Obs4	
concordância positiva	1	0	1	1	
discordância negativa	4	5	4	4	
					Média
% global de concordância	20,0	0,0	20,0	0,0	15,0

NOTA: obs indica observador.

TABELA 12 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES, EM RELAÇÃO AO CONSENSO, PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS NO GRUPO DE CLASSIFICAÇÃO LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL)

Comparações	Obs1	Obs2	Obs3	Obs4	
concordância positiva	3	3	5	2	
discordância negativa	7	7	5	8	
					Média
% global de concordância	30,0	30,0	50,0	20,0	32,5

NOTA: obs indica observador.

TABELA 13 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES, EM RELAÇÃO AO CONSENSO, PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS NO GRUPO DE CLASSIFICAÇÃO LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL)

Comparações	Observadores				
	1	2	3	4	
concordância positiva	4	2	4	2	
discordância negativa	2	4	2	4	
					Média
% global de concordância	66,7	33,3	66,7	33,3	50,0

NOTA: obs indica observador.

Os resultados das avaliações de 46 lâminas de material cervical, realizadas por quatro observadores, foram comparados aos resultados de consenso. Foram atribuídos valores para os graus de discordância na comparação entre as interpretações, de maneira que, variações de uma categoria para a próxima representam um grau de discordância. À frente dos números, o sinal positivo indica superestimação do resultado e o sinal negativo indica subestimação, ambos em relação ao consenso. Tais dados estão apresentados no Quadro 4.

QUADRO 4 – GRAU DE VARIAÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES DE 4 OBSERVADORES EM RELAÇÃO ÀS CLASSIFICAÇÕES DE CONSENSO PARA AS AVALIAÇÕES POR SUBGRUPO REALIZADAS PARA 46 LÂMINAS DE MATERIAL CERVICAL.

lâmina	Obs1	Obs2	Obs3	Obs4	Obs2d	Obs3d	consenso
2	0	0	0	+1	0	0	Negativo
13	+3	0	0	0	0	0	Negativo
25	0	0	0	0	0	0	Negativo
6	0	0	0	+1	0	0	Alt. Reat./repar.
15	0	0	0	0	0	0	Alt. Reat./repar.
24	0	0	0	0	0	0	Alt. Reat./repar.
26	0	0	0	0	+3	0	Alt. Reat./repar.
33	0	0	0	0	0	0	Alt. Reat./repar.
38	0	0	+3	0	0	+3	Alt. Reat./repar.
28	0	0	0	0	0	0	Inflamação
11	0	0	+2	0	0	0	Org+inflamação
12	0	0	0	0	0	0	Org+inflamação
27	0	-1	-1	0	r	r	Org+inflamação
32	0	0	0	0	0	0	Org+inflamação
7	-1	0	-1	-1	0	-1	Org+inflamação
18	0	0	+2	0	0	+2	Org+alt.reat.+inflam
41	0	0	+3	0	0	+3	Org+alt.reat.+inflam
45	0	0	-1	0	0	+2	Org+alt.reat.+inflam
46	0	0	0	0	0	0	Org+alt.reat.+inflam
4	0	0	0	0	0	0	Alt. Reat+inflam
16	0	-1	+5	-1	-1	+5	ASC-US
23	-1	-1	-1	-1	-1	-1	ASC-US
40	-1	-1	-1	0	-1	-1	ASC-US
35	-2	-2	-2	-2	-2	-1	ASC-H
14	+1	-2	+3	-2	-2	0	ASC-H
17	-2	-2	+3	-2	-2	+1	LSIL
8	-1	-2	-2	-2	-2	-2	LSIL
22	-2	-2	-1	-2	-2	-2	LSIL
31	*	-2	0	-2	-2	-2	LSIL
36	-1	-2	-1	+1	-2	0	LSIL
43	0	0	0	0	0	+1	LSIL
29	0	0	0	-2	0	0	LSIL
3	0	-2	0	-2	0	0	LSIL+HPV
5	-2	-2	-2	-2	-2	-2	LSIL+HPV
19	+1	0	0	0	0	0	LSIL+HPV
9	0	0	+1	0	0	+1	HSIL-NIC II
37	-3	-3	+1	-2	-3	+2	HSIL-NIC II
42	0	-1	-1	-1	-1	+2	HSIL-NIC II
1	-3	-1	0	-3	-3	-3	HSIL-NIC II
30	0	-4	0	#	-1	-3	HSIL-NIC III
20	-2	0	+1	-2	-1	+1	HSIL com possib. invasão
39	0	-2	§	-2	-2	0	Adenocarcinoma invasor
21	-1/+1	-1/-2	-1/-2	-1/-2	-1/-2	-1/-2	AGC+LSIL
34	-1/-2	-1/-2	-1/-2	-1/-2	-1/-2	-1/-2	AGC+LSIL
10	-1/+2	-1/0	-1/+2	-1/+1	-1/+1	-1/+2	AGC+HSIL-NIC II
44	0/-2	-1/-6	+1/-6	0/-1	-1/-6	-1/+1	AGC+HSIL com possib. invasão

NOTA: Obs indica observador; r indica lâmina retirada da análise; 0 representa que não houve desvio em relação à classificação de consenso; * indica inversão de alteração escamosa para glandular ou vice-versa; # sem desvio para alteração escamosa, porém incluiu alteração glandular; § desvio -2 para alteração glandular e inclusão de alteração escamosa.

Os resultados apresentados pelos observadores 2 e 3 para os esfregaços antes da utilização dos critérios padronizados para este trabalho foram confrontados com aqueles obtidos pelos mesmos observadores depois da aplicação desta padronização. Utilizou-se para tanto o teste χ^2 . Os resultados das análises constam na Tabela 14. Observou-se que não há diferença estatisticamente significativa na comparação entre os resultados concordantes e discordantes com o consenso nas avaliações antes e depois da padronização ($p > 0,05$).

TABELA 14 – COMPARAÇÃO PELO TESTE χ^2 ENTRE OS RESULTADOS APRESENTADOS PELOS OBSERVADORES 2 E 3 ANTES E DEPOIS DA SUGESTÃO DE APLICAÇÃO DA PADRONIZAÇÃO DE CRITÉRIOS ESTABELECIDO PARA ESTE TRABALHO PARA ANORMALIDADES EPITELIAIS EM CITOLOGIA CERVICAL

		Obs2		Obs3	
		Grupos	Sub-G	Grupos	Sub-G
Antes	S	35	28	21	28
	N	10	17	24	17
Depois	S	34	30	24	27
	N	11	15	21	18

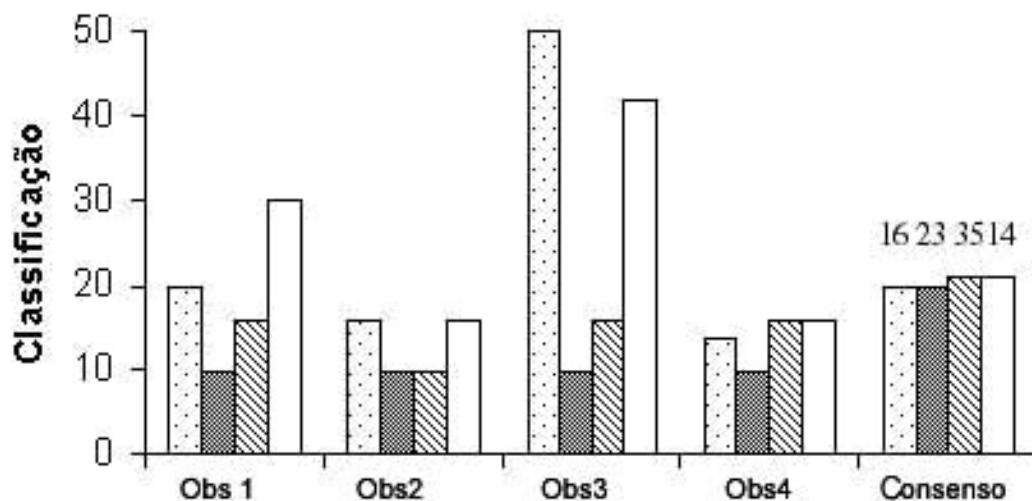
NOTA: Grupos: Obs2 - $\chi^2 = 0,062$; GL = 1; $p = 0,803$; Obs3 - $\chi^2 = 0,400$; GL = 1; $p = 0,527$.

Subgrupos: Obs2 - $\chi^2 = 0,194$; GL = 1; $p = 0,660$; Obs3 - $\chi^2 = 0,194$; GL = 1; $p = 0,660$.

S – concordâncias; N - discordâncias com o consenso; obs - observador.

Nas Figuras 1 a 5, estão representadas as classificações obtidas pelos participantes para os esfregaços de citologia cervical nas quais houve maior discordância em relação ao consenso, no que diz respeito aos subgrupos de classificação. Em tais figuras, pode-se observar melhor a dispersão entre as classificações dos participantes para cada um desses esfregaços.

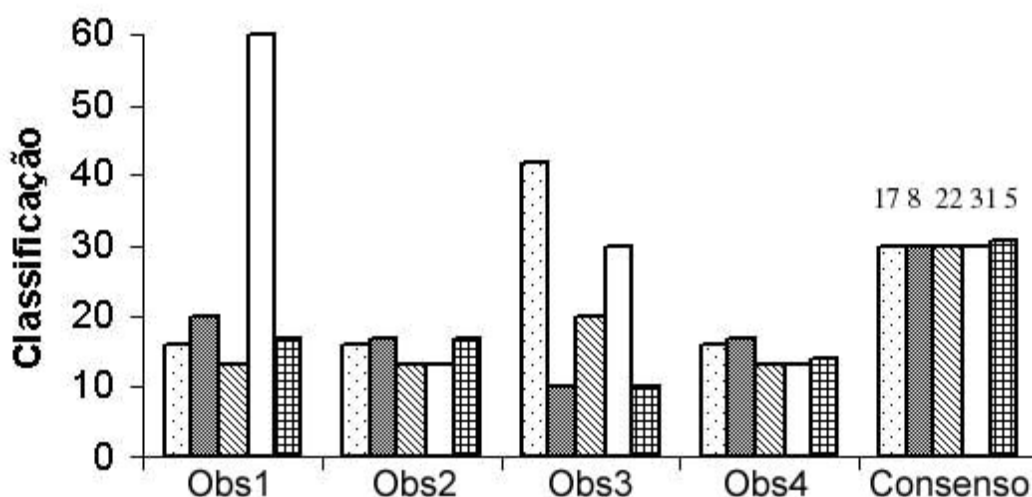
FIGURA 1 - VARIAÇÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CÉRVIDO VAGINAL NA CATEGORIA CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS (ASC)



NOTA: Obs indica observadores;

Os números sobre as barras indicam a identificação dos esfregaços.

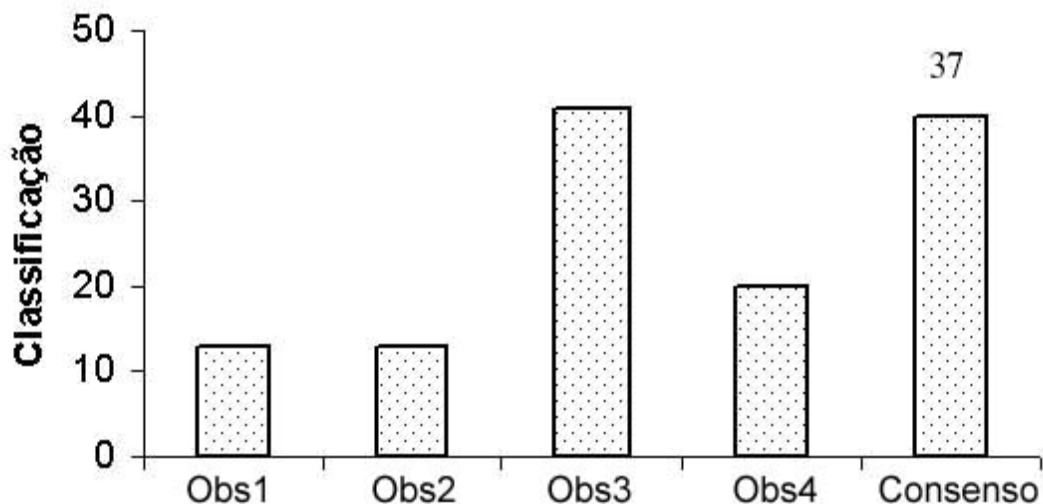
FIGURA 2 - VARIAÇÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CÉRVIDO VAGINAL NA CATEGORIA LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL)



NOTA: Obs indica observadores;

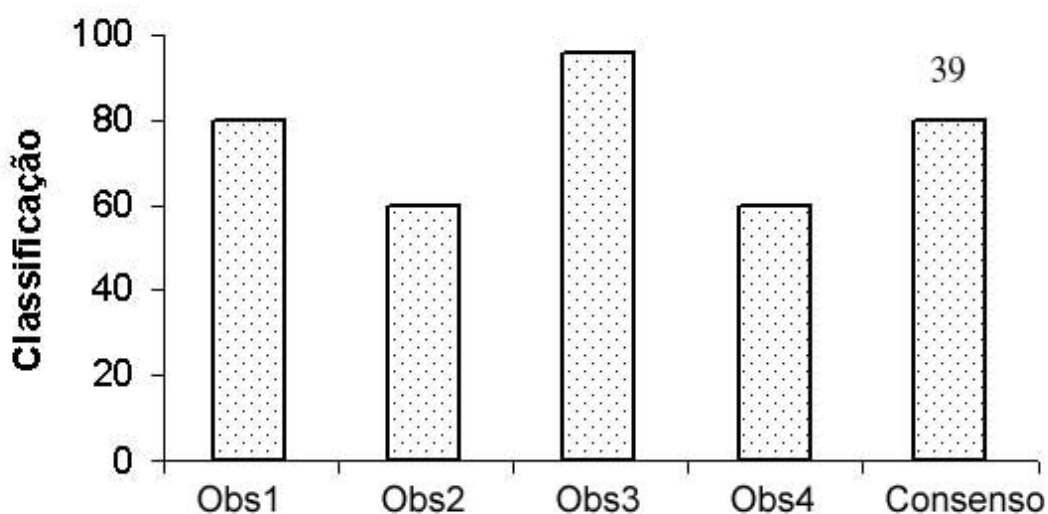
Os números sobre as barras indicam a identificação dos esfregaços.

FIGURA 3 - VARIACÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CÉRVICO VAGINAL NA CATEGORIA LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL)



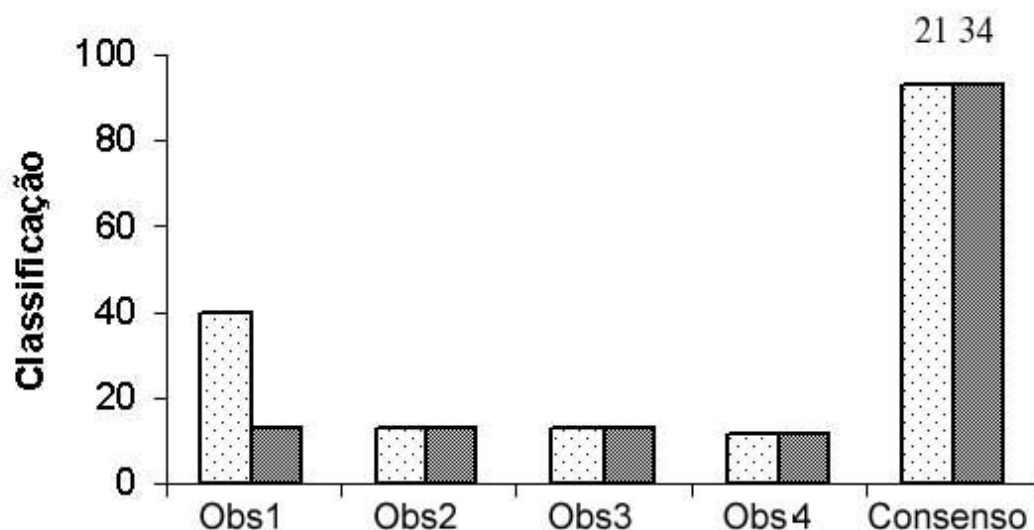
NOTA: Obs indica observadores;
Os números sobre as barras indicam a identificação dos esfregaços.

FIGURA 4 - VARIACÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CÉRVICO VAGINAL NA CATEGORIA ADENOCARCINOMA INVASOR



NOTA: Obs indica observadores;
Os números sobre as barras indicam a identificação dos esfregaços.

FIGURA 5 - VARIÇÕES NAS INTERPRETAÇÕES DE 4 OBSERVADORES, EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONSENSO, PARA 46 ESFREGAÇOS DE MATERIAL CÉRVICO VAGINAL NA CATEGORIA CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS (AGC) EM ASSOCIAÇÃO COM LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL)

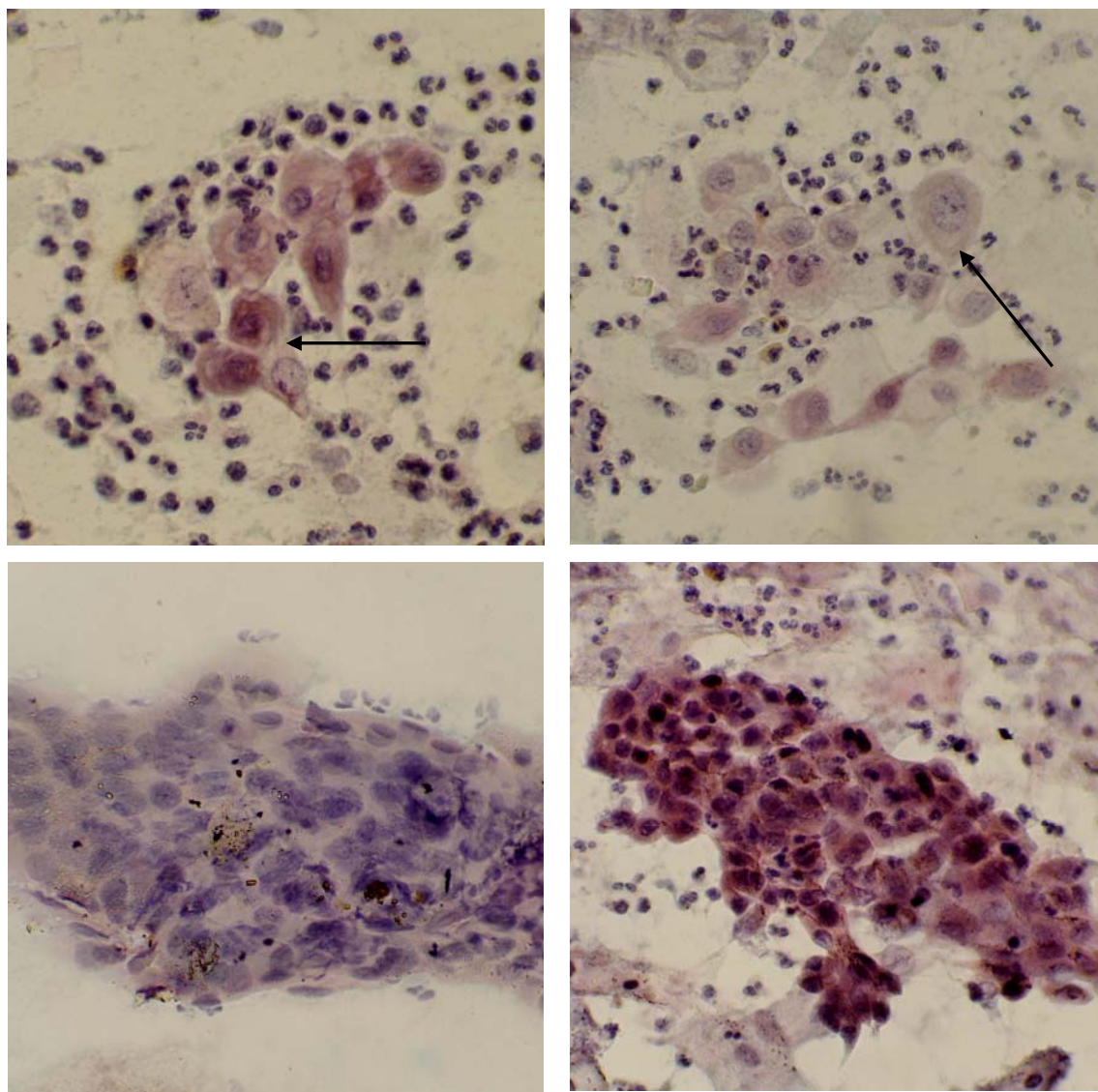


NOTA: Obs indica observadores;

Os números sobre as barras indicam a identificação dos esfregaços.

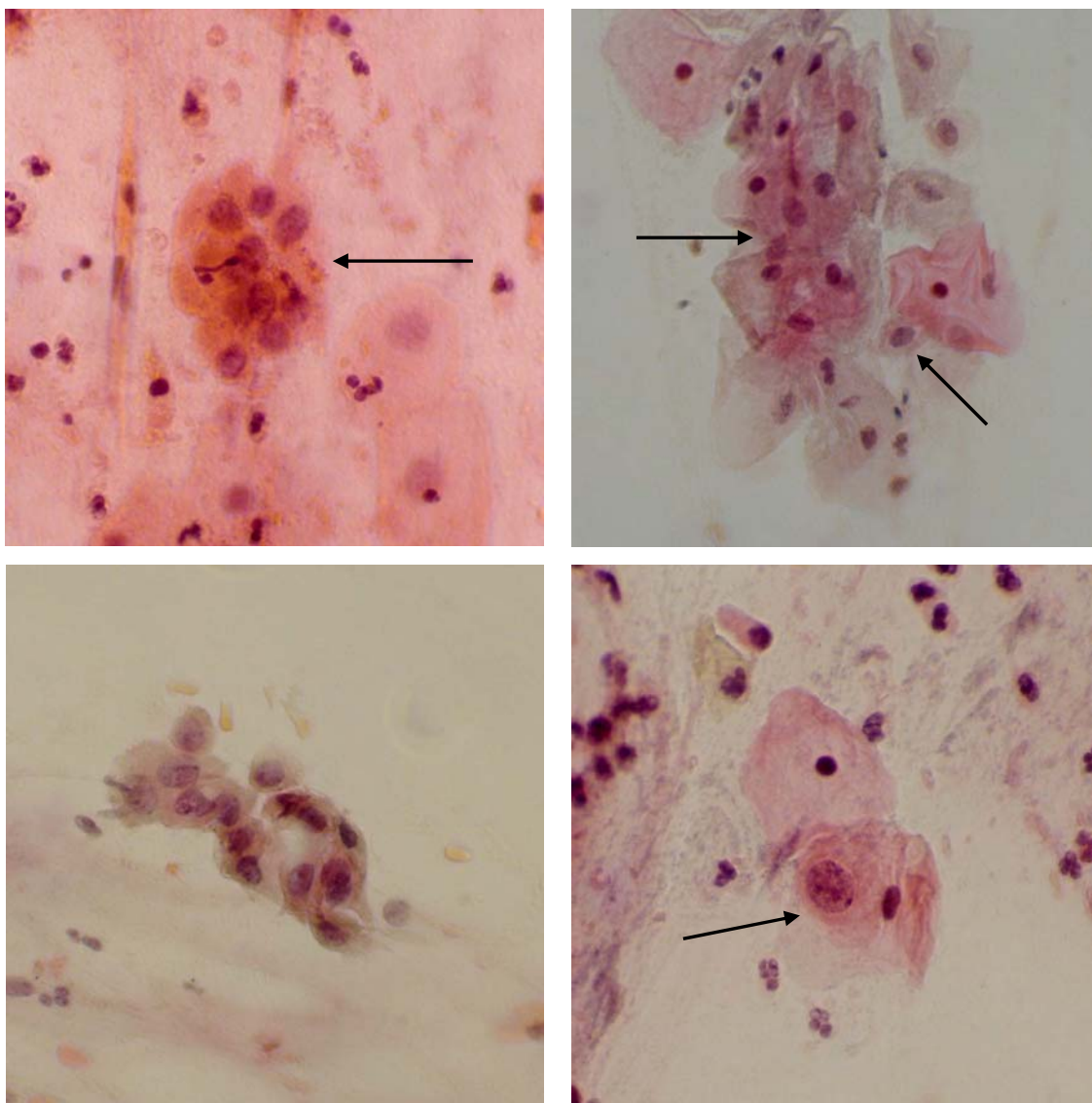
Os esfregaços consideradas mais discordantes, e cujas classificações constam nas Figuras de 1 a 5, foram revisadas e vários campos de observação foram marcados. Tais campos dão suporte aos resultados de consenso e foram fotografados para posterior discussão. As fotografias dos campos mais relevantes destes esfregaços estão apresentadas nas Figuras de 6 a 19.

FIGURA 6 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 14 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS, NÃO SE PODE EXCLUIR LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (ASC-H) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



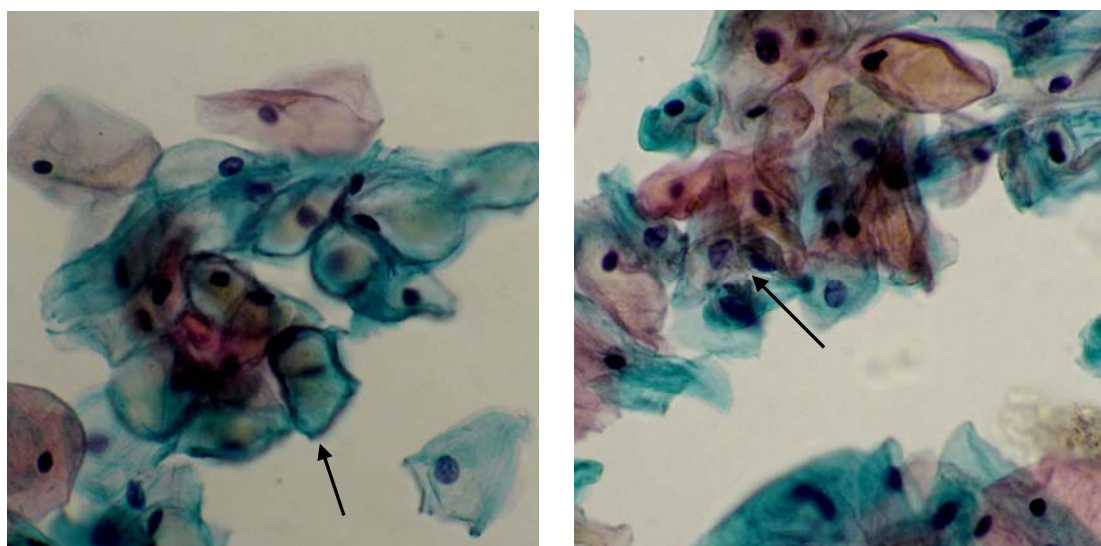
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação ASC-H para a lâmina 14.

FIGURA 7 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 16 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS, DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASC-US) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



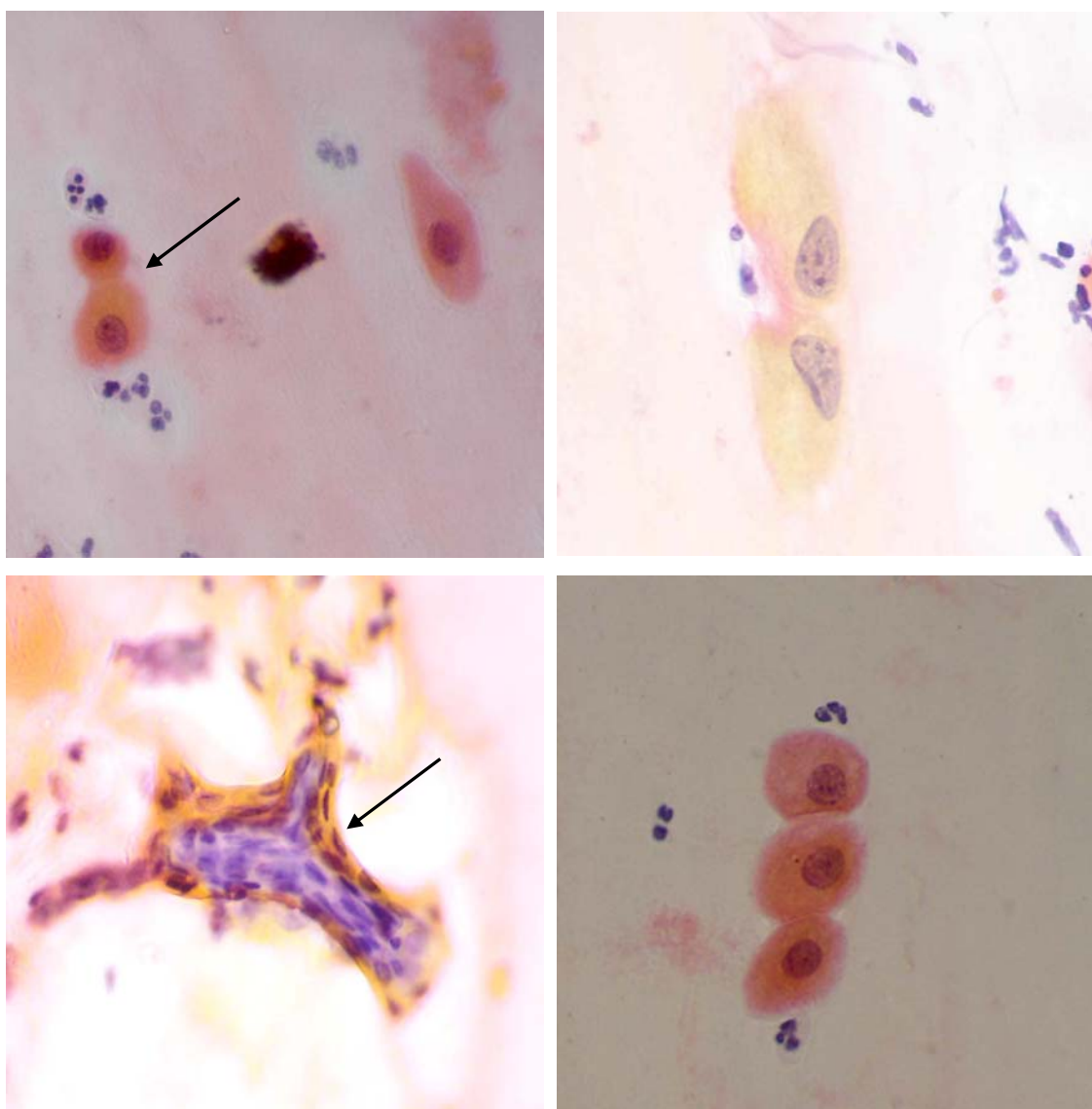
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação ASC-US para a lâmina 16.

FIGURA 8 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 23 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS, DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASC-US) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



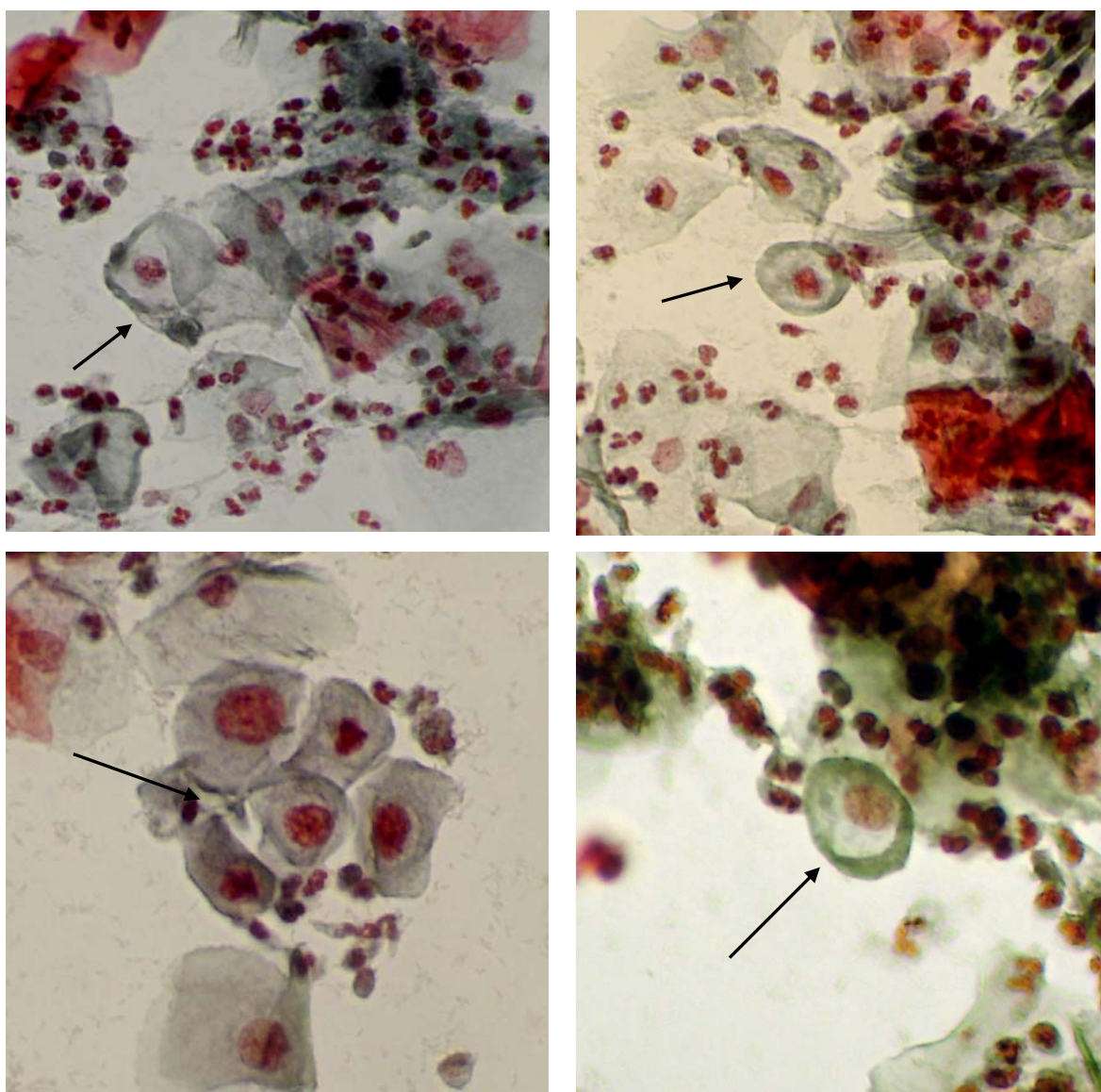
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação ASC-US para a lâmina 23.

FIGURA 9 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 35 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS, NÃO SE PODE EXCLUIR LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (ASC-H) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



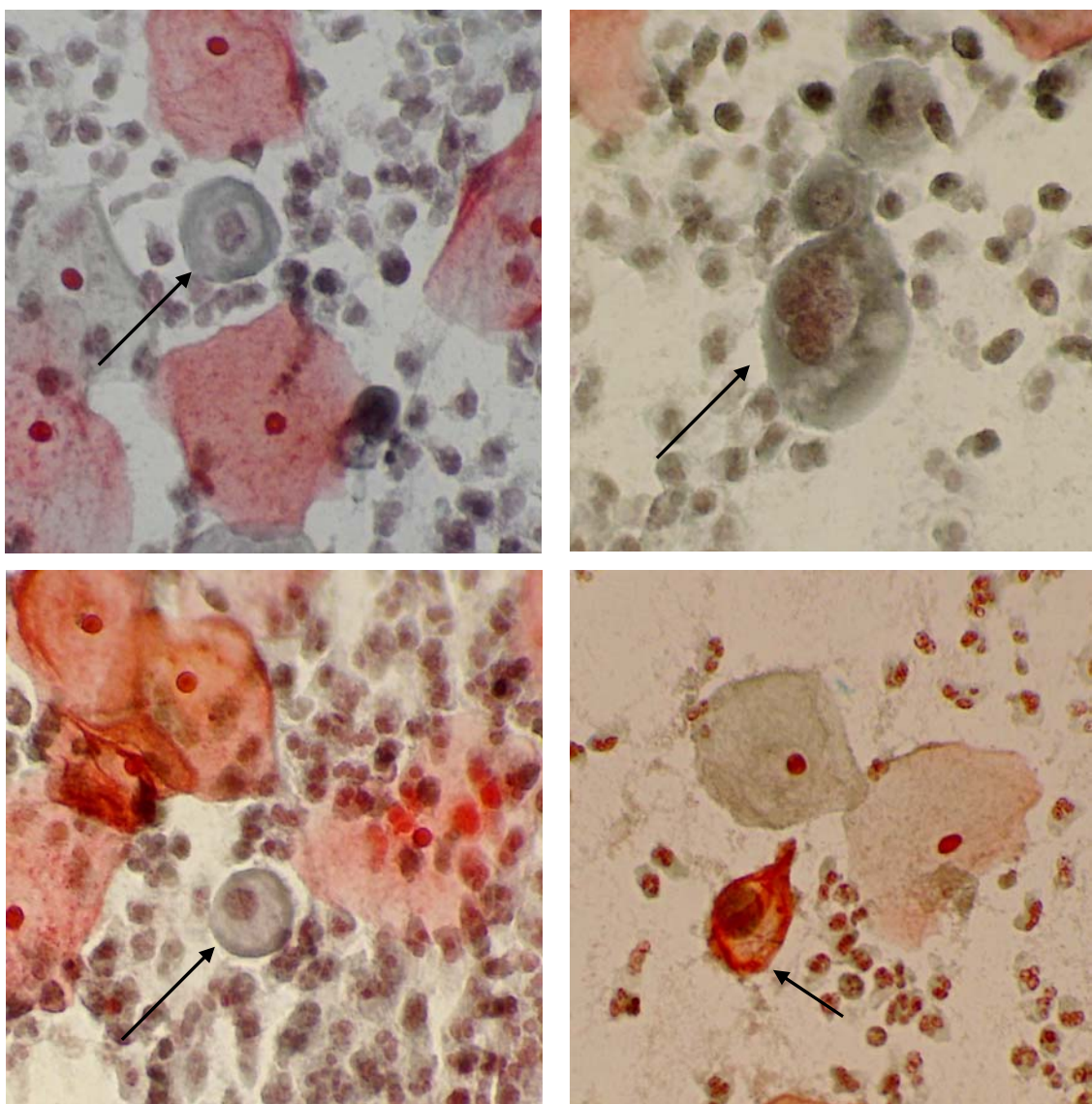
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação ASC-H para a lâmina 35.

FIGURA 10 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 5 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) ASSOCIADA A EFEITOS CITOPÁTICOS DE INFECÇÃO POR HPV DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Shorr (400x).



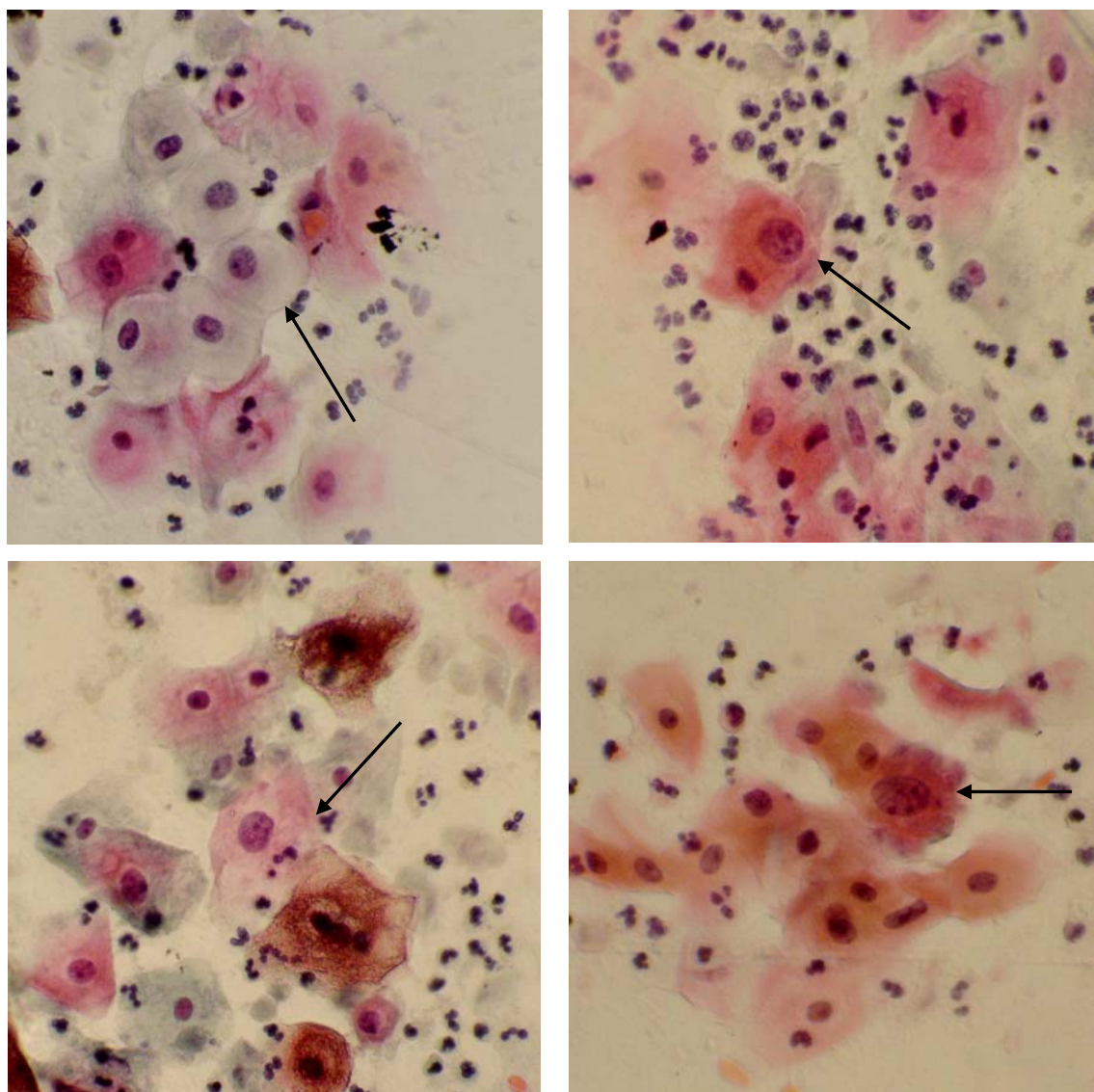
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação LSIL para a lâmina 5.

FIGURA 11 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 8 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Shorr (400x).



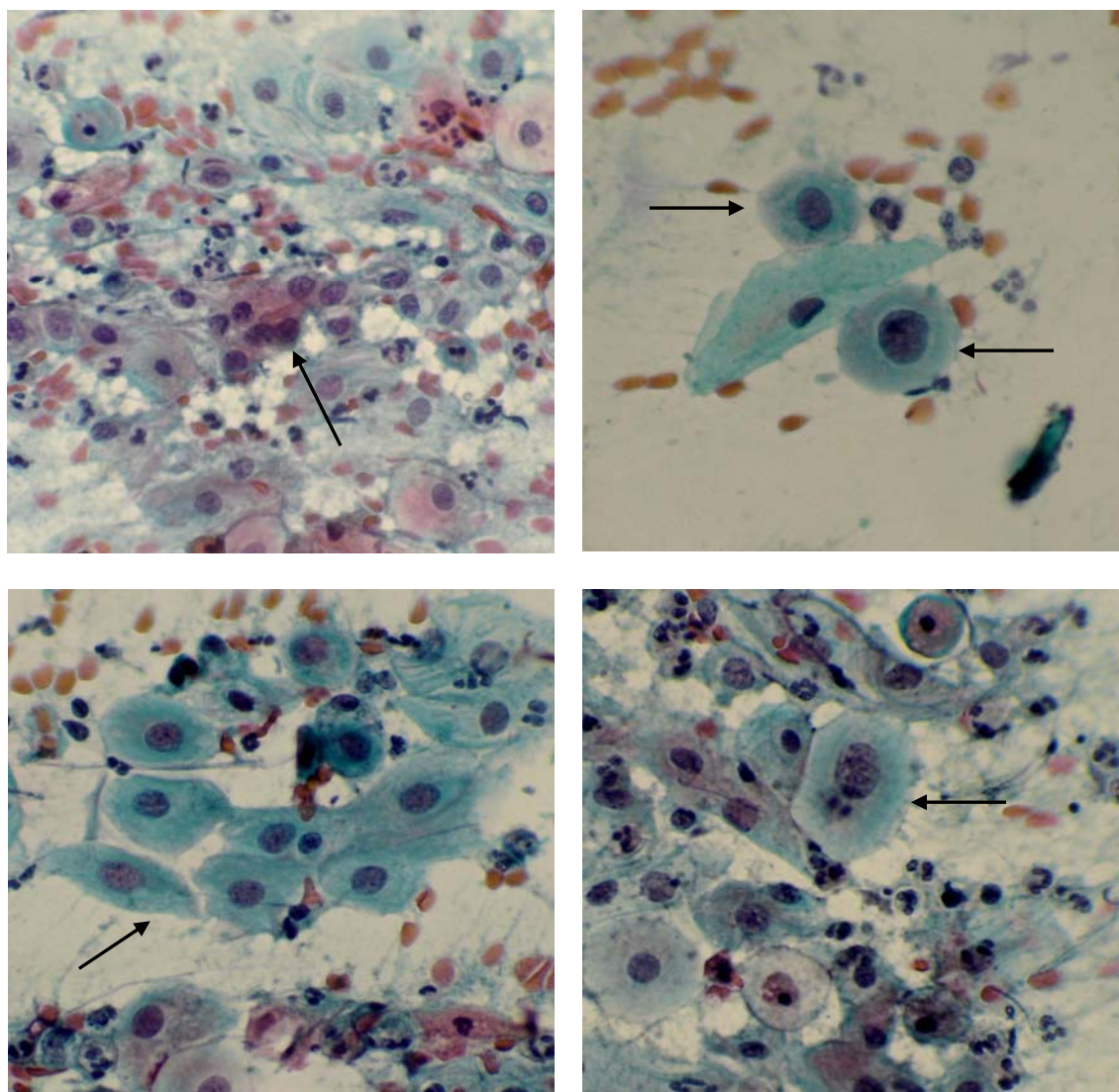
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação LSIL para a lâmina 8.

FIGURA 12 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 17 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



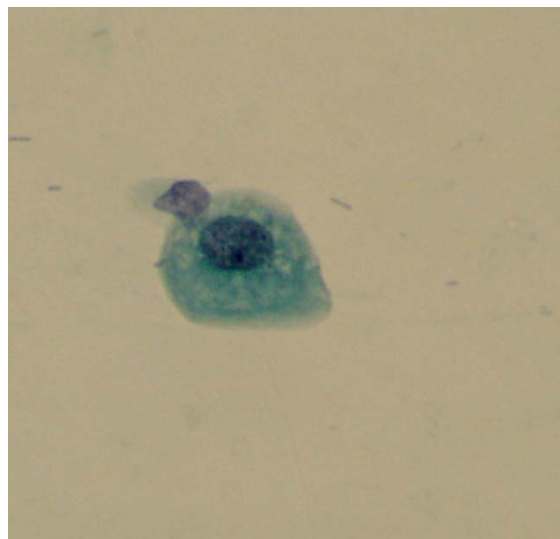
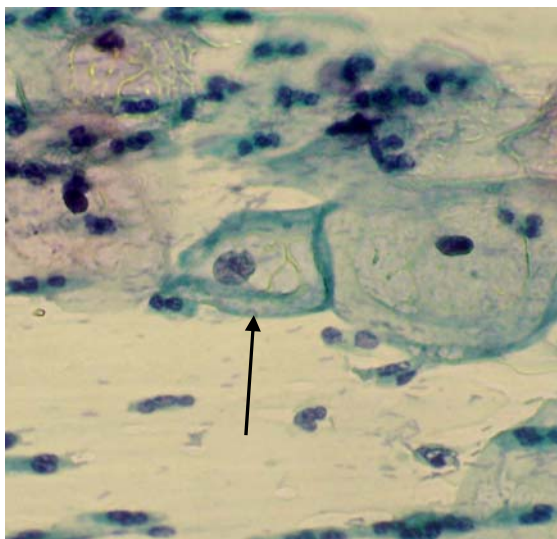
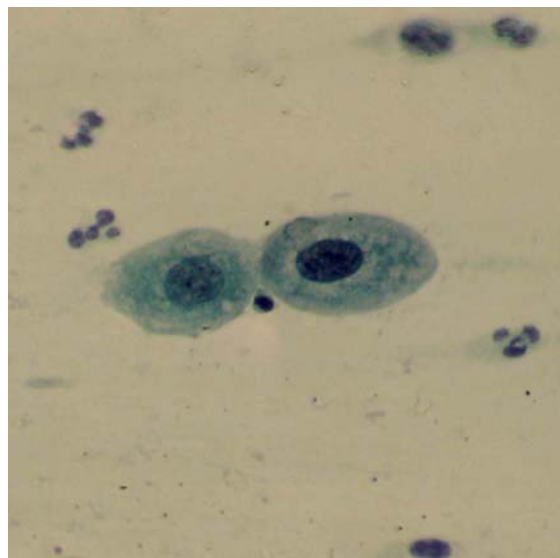
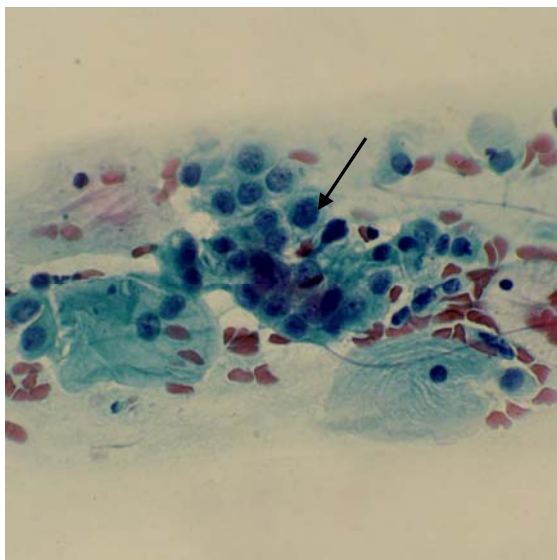
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação LSIL para a lâmina 17.

FIGURA 13 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 22 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



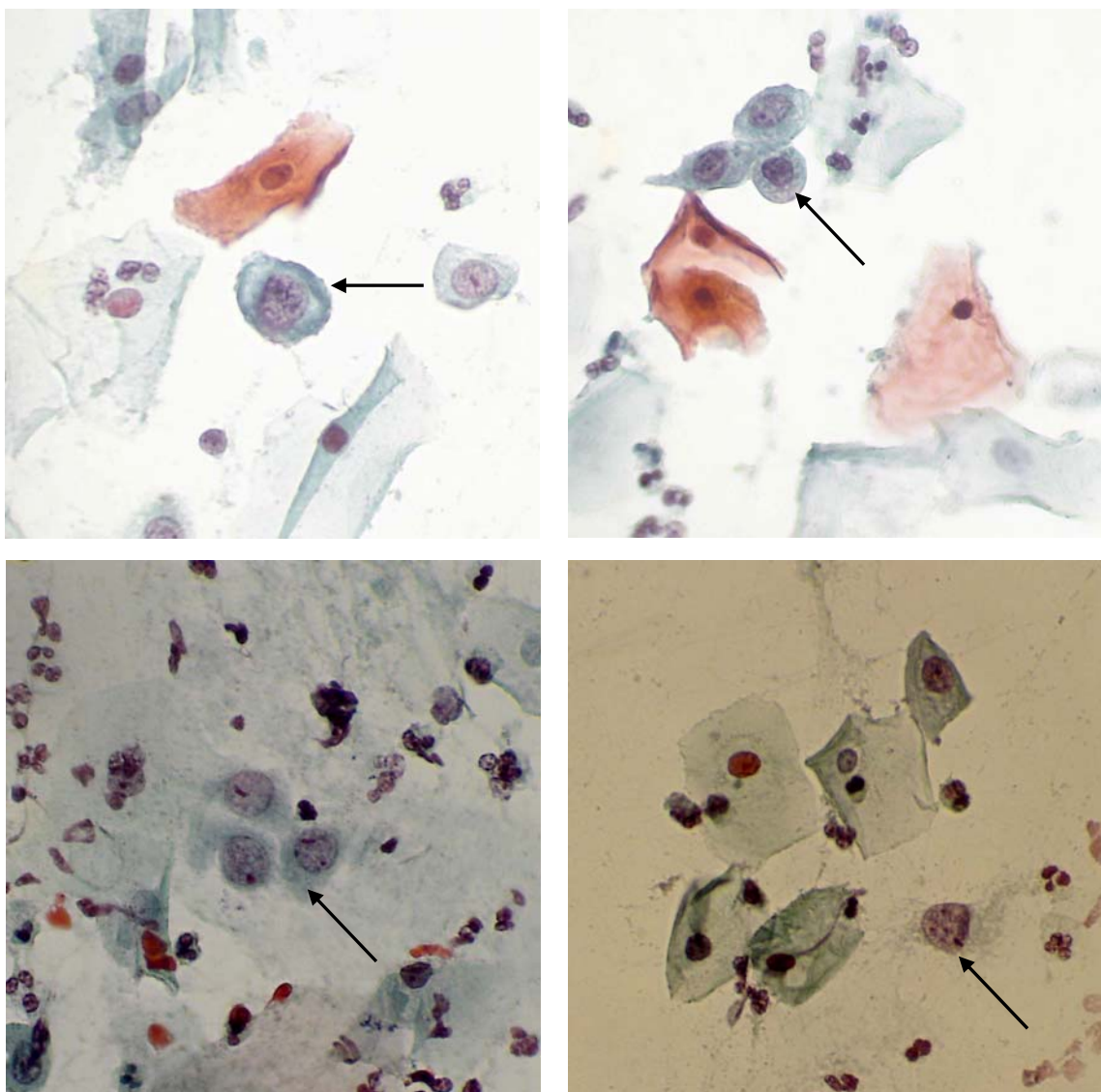
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação LSIL para a lâmina 22.

FIGURA 14 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 31 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



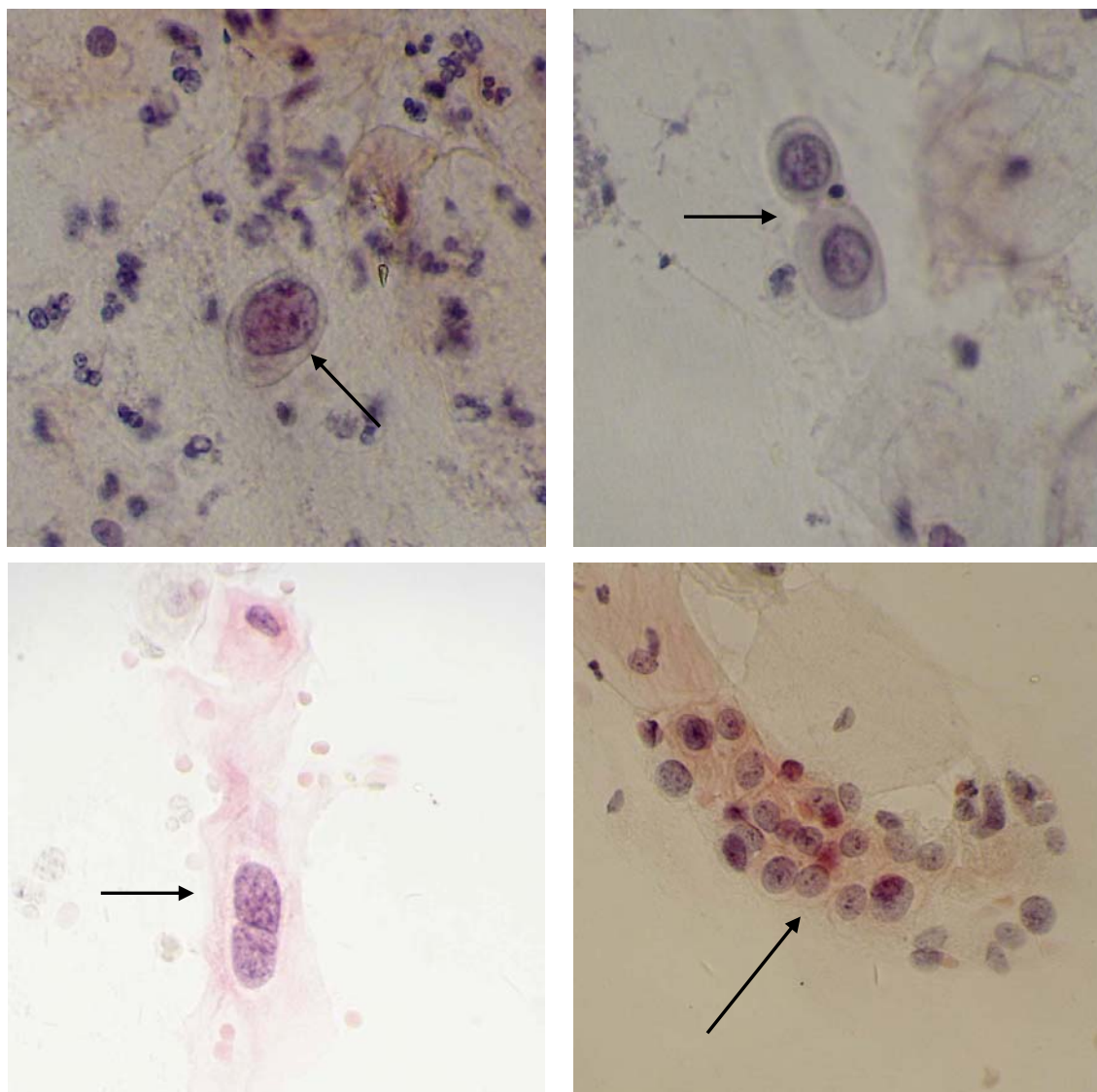
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação LSIL para a lâmina 31.

FIGURA 15 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 1 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL) – DISPLASIA MODERADA, DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Shorr (400x).



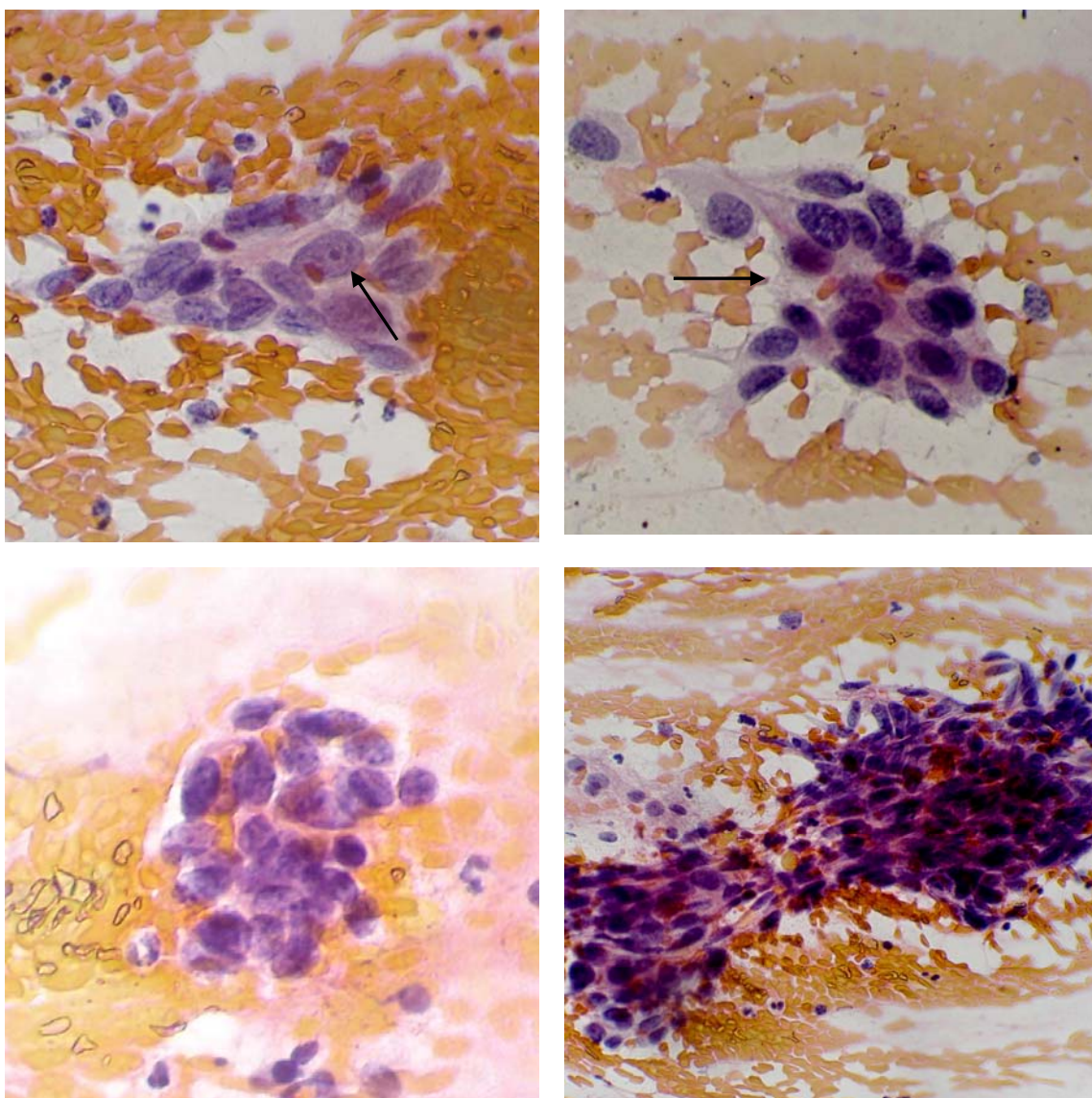
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação HSIL - NICII para a lâmina 1.

FIGURA 16 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 37 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL) – DISPLASIA MODERADA DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



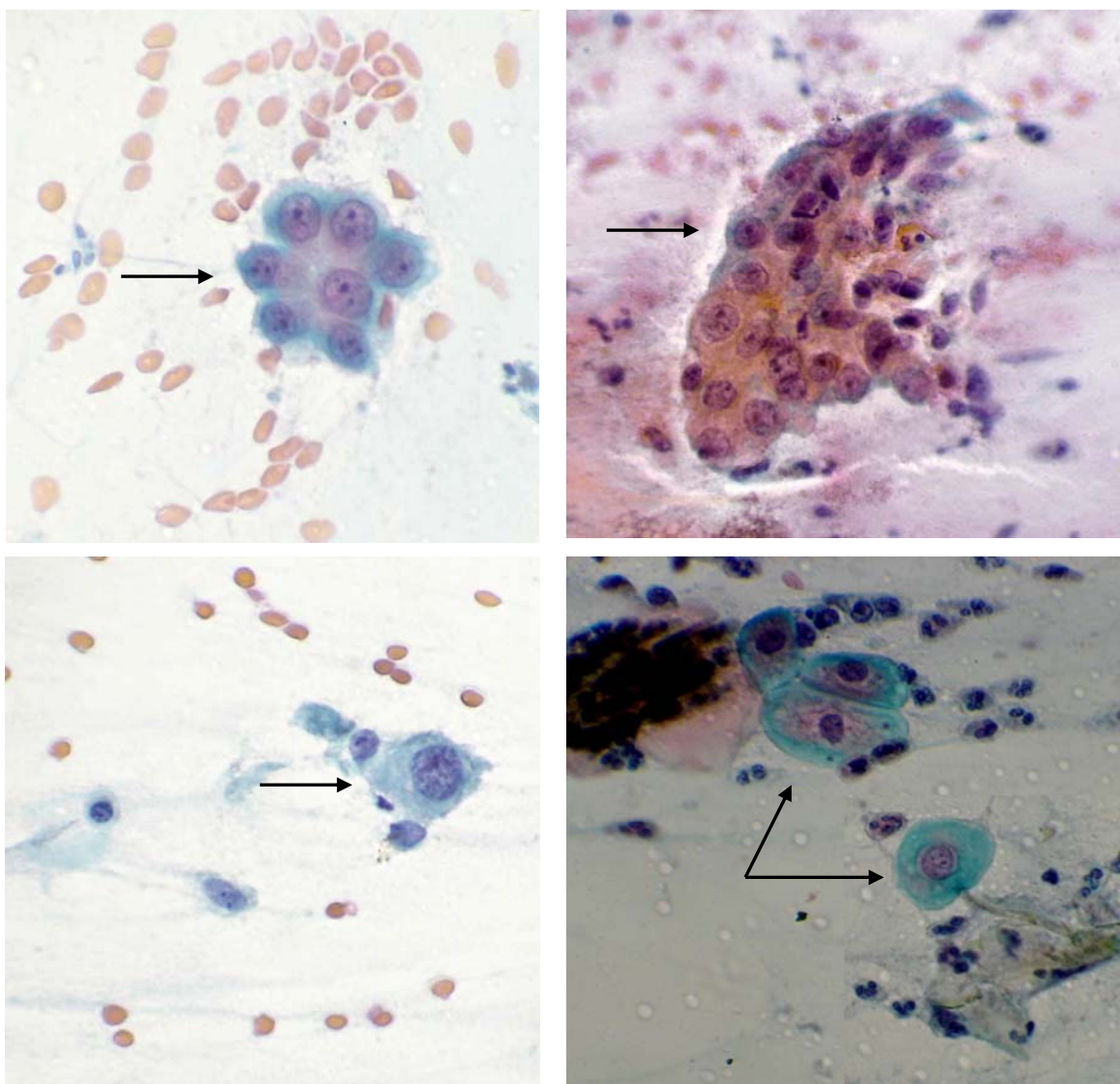
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação HSIL – NICII para a lâmina 37.

FIGURA 17 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 39 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CÉLULAS SUGESTIVAS DE ADENOCARCINOMA INVASOR ENDOCERVICAL DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



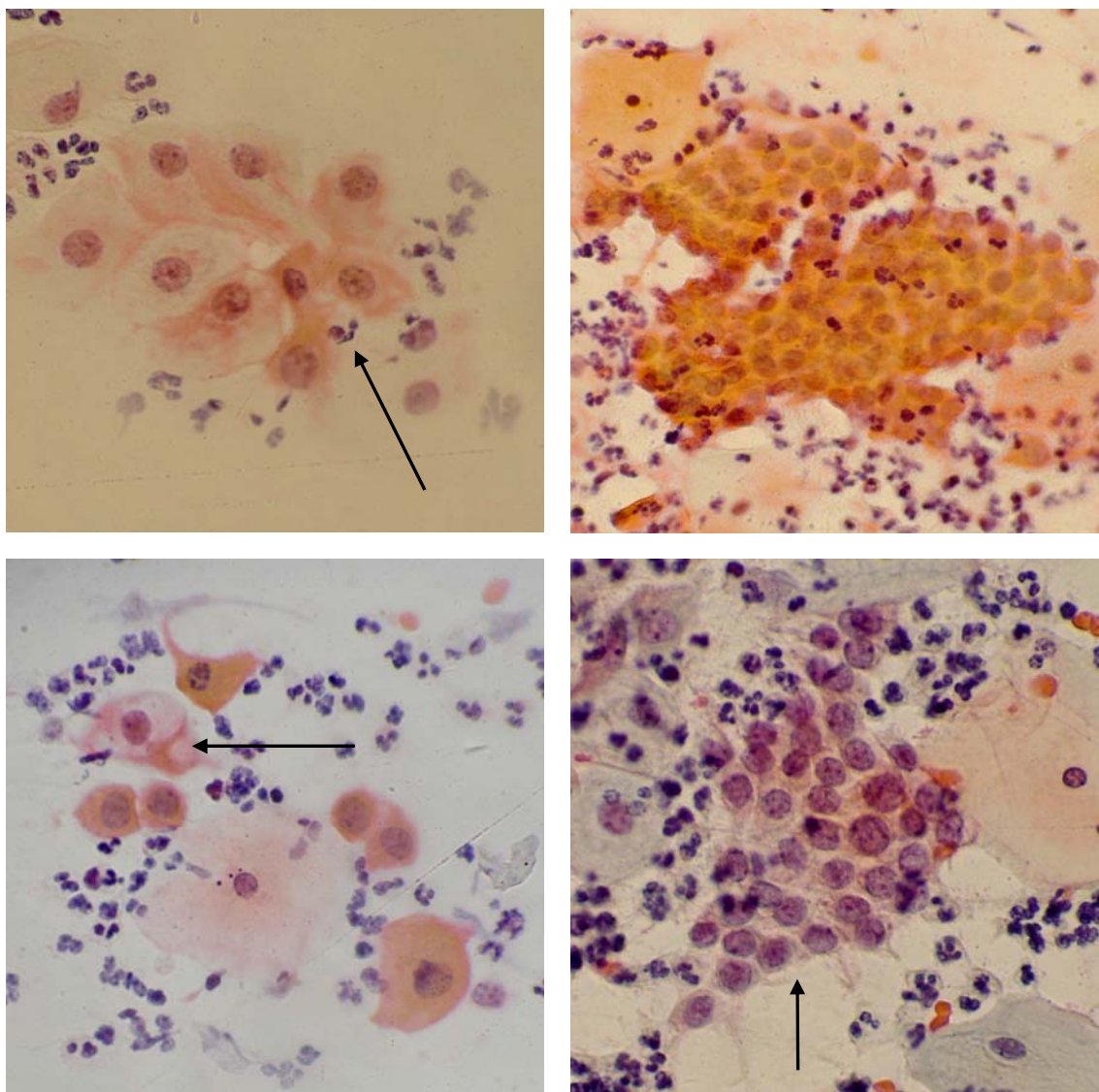
Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação Adenocarcinoma invasor para a lâmina 39.

FIGURA 18 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 21 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CLASSIFICAÇÃO COMO CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS (AGC) EM ASSOCIAÇÃO COM LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação AGC + LSIL para a lâmina 21.

FIGURA 19 – FOTOMICROGRAFIA DE MATERIAL CERVICAL DA LÂMINA 34 AO MICROSCÓPIO DE LUZ: CLASSIFICAÇÃO COMO CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS (AGC) EM ASSOCIAÇÃO COM LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL) DE ACORDO COM A INTERPRETAÇÃO DO CONSENSO. Coloração de Papanicolaou (400x).



Nota: as setas indicam células com alterações nucleares que levaram à classificação AGC + LSIL para a lâmina 34.

7. DISCUSSÃO

Todos os resultados deste trabalho serão divulgados aos profissionais participantes, mantendo-se sigilo em relação aos seus nomes e aos das pacientes. Caberá a cada profissional a decisão de revisar os esfregaços que figuraram como discordantes e verificar se deve ou não entrar em contato com o clínico para realizar alguma modificação na conduta ou tratamento das pacientes.

Em estudos sobre a variabilidade interobservadores, um problema encontrado para a análise dos dados reside na falta de conhecimento da classificação “correta” para cada lâmina. Em alguns estudos foram utilizadas interpretações de um grupo de especialistas como consenso (KATO et al., 1995; COCCHI et al., 1996). ROBERTSON et al. (1989), ao estudarem variações em exames histopatológicos, obtiveram um resultado chamado “diagnóstico de maioria”, que se baseava no resultado que mais se repetiu para cada lâmina, considerando-se as interpretações de vários observadores.

Neste trabalho, optou-se por utilizar os resultados de consenso para as interpretações citomorfológicas dos esfregaços como referência para comparação com as interpretações dos demais observadores, como no estudo de COCCHI et al. (1997). Embora este não possa ser considerado como resultado final, uma vez que não houve confirmação histológica dos esfregaços utilizadas, as classificações de consenso foram consideradas aplicáveis, uma vez que foram realizadas utilizando a padronização proposta neste estudo, bem como análise detalhada seguida de discussão consensual entre dois observadores. O problema da escolha de um resultado de referência para trabalhos dessa natureza ainda deve ser discutido com maior profundidade.

Com o objetivo de verificar se haviam fatores, relacionados às amostras, que pudessem influenciar na variabilidade interobservadores, foi aplicado aos profissionais um questionário a respeito de suas rotinas de trabalho (Apêndice 2; Quadro 1). Verificou-se que os observadores tinham entre dois e quinze anos de experiência e trabalhavam em média 4 horas por dia em rotina de citologia clínica e atendiam um número limitado de ginecologistas (dados não mostrados).

Apesar de haver algumas diferenças nas metodologias de coleta e preparo das amostras utilizadas no estudo, estas não pareceram influenciar nas concordâncias entre as interpretações dos observadores, uma vez que as características morfológicas se mantiveram semelhantes ao se considerar os conjuntos de lâminas recebidos. Excluindo-se as 13 lâminas que inicialmente foram consideradas como inadequadas, nenhum dos observadores relatou problemas quanto à qualidade, fixação, coloração e celularidade do material examinado, em relação às 46 lâminas empregadas no trabalho.

Tentou-se obter um modelo para aprimorar a discriminação entre as categorias de classificação. Na ausência de uma ferramenta aplicável para a padronização da observação, o esforço foi concentrado na padronização da tradução das observações no estágio de tomada de decisão sobre a classificação dos esfregaços. Para que as informações sobre a variabilidade entre os observadores fossem mais precisas, solicitou-se que fosse mantida a divisão da categoria HSIL em seus níveis de displasia moderada, acentuada e carcinoma *in situ*. A separação das lesões escamosas cervicais em apenas duas categorias LSIL e HSIL, proposta pelo Sistema Bethesda, ainda gera controvérsia. BOTTLES et al. (1991) apontaram que o fato de NIC II estar incluso na categoria HSIL recebeu críticas de clínicos, que argumentam haver maior frequência de regressão para essas lesões do que para os casos de NIC III. Seu estudo sobre o Sistema Bethesda, levou os profissionais do Hospital Universitário de Iowa (EUA) a optarem por não utilizar a nomenclatura LSIL e HSIL, alegando que esta não representava avanço em relação à terminologia mais antiga proposta por Richart. O Sistema Bethesda consiste em um consenso mundial e que trouxe muitos avanços no campo da citologia. Entretanto, ainda parece pouco preciso incluir num mesmo grupo pacientes em que se detectou displasia juntamente com aquelas que já apresentam um carcinoma a ponto de se tornar uma lesão invasiva, mesmo considerando que estas terão basicamente o mesmo seguimento clínico.

A variabilidade interobservadores tem importante implicação no cuidado com a paciente, nos erros de diagnóstico e nos litígios médicos (GUPTA et al., 2001). A incidência de resultados citológicos falso-negativos decorre,

principalmente, de erros de coleta de amostra e de rastreamento e é influenciada pela adoção de programas internos e externos de controle de qualidade (CONFORTINI et al., 1993; GRAAF et al., 1987; MELAMED e FLEHINGER, 1992; DODD et al., 1993). Estudos sobre a variabilidade interobservadores podem impulsionar a melhoria de qualidade em laboratórios de citologia e, para este fim, parece apropriado acessar a reprodutibilidade e a acurácia dos resultados. Segundo MITCHELL et al., 1988, reprodutibilidade se refere ao nível de concordância entre repetições, enquanto acurácia acessa a habilidade de um teste em medir aquilo que se propõe. Pouca reprodutibilidade prediz pouca acurácia, mas boa reprodutibilidade não necessariamente infere boa acurácia, uma vez que a metodologia pode ser consistentemente incorreta.

No presente estudo, levando em conta os grupos de classificação (Tabelas 1 e 2), observou-se uma tendência à concordância mais baixa na comparação dos observadores com o consenso do que entre si. Na análise por subgrupos, que consta nas Tabelas 3 e 4, houve menor concordância do que na análise por grupos, mesmo levando em conta os participantes entre si. Esses dados ressaltam as diferenças de interpretação dos citologistas diante da subjetividade da análise. Com a menor concordância no caso dos subgrupos ou classificações específicas, mostra-se o principal ponto da divergência entre observadores. Não há na realidade grande dificuldade em afirmar se uma lâmina é positiva ou negativa. O maior problema está em se decidir, em caso de positividade, com que estágio de lesão se relacionam as anormalidades observadas na lâmina.

Na análise de concordância interobservadores (Tabelas 7 e 8), os valores de *kappa* estiveram entre 0,41 e 0,64 e a média foi de 0,51 para os grupos. Para os subgrupos, os valores de *kappa* variaram de -0,24 a 0,60, com valor médio de 0,33. O índice *kappa* médio encontrado para grupos pode ser considerado bom, mas na análise por subgrupos esse índice passa a indicar concordância ruim. O valor negativo foi encontrado na comparação entre os observadores 3 e 4 na análise por subgrupos e indica discordância sistemática.

ISMAIL et al. (1990) contaram com oito observadores com média de 19 anos de experiência em histopatologia e obtiveram nas análises de revisão de

lâminas um *kappa* global de 0,354. Em classificações específicas os valores de *kappa* obtidos foram: 0,297 para resultados negativos, 0,122 para NIC I, 0,193 para NIC II, 0,574 para NIC III, 0,797 para lesões invasivas e -0,009 para atipias glandulares. Estes valores parecem baixos, ao se considerar que o resultado do exame histopatológico é tido como diagnóstico definitivo para as lesões epiteliais cervicais. No estudo de COCCHI et al. (1996), os consensos de um comitê formado por seis dos seus autores na revisão de 120 lâminas foram comparados aos resultados de observadores de sete laboratórios. A concordância entre os laboratórios e o comitê teve valores de *kappa* variando de 0,56 a 0,83, com média global de 0,67. Em um estudo posterior COCCHI et al. (1997), na comparação das observações de 15 citologistas, encontraram concordância excelente (*kappa* de 0,82) para resultados negativos e concordância considerada ruim (*kappa* de 0,37) para a classificação NIC II. Os valores mais baixos encontrados podem ser devidos, em parte, às diferenças entre os laboratórios que participaram dos dois estudos. COCHI et al.(1996) utilizaram laboratórios de porte médio a grande, compostos por vários profissionais, havendo possibilidade de troca de experiências e discussão dos esfregaços. Neste estudo, os participantes fazem parte de laboratórios de pequeno porte, que contam com apenas um ou dois citologistas.

As percentagens globais de concordância são altas e estão apresentadas nas Tabelas 7 e 8. Estas evidenciam, da mesma forma que os valores de *kappa*, maior divergência interobservadores para os subgrupos de classificação, com valor de 67,4% contra 76,8% para os grupos. Em relação aos grupos, obteve-se melhor concordância entre os observadores 1 e 2 e, em relação aos subgrupos, entre 2 e 4. As maiores divergências apareceram quando comparados os observadores 1 e 3, no caso dos grupos; e 3 e 4, no caso dos subgrupos. Esses resultados são concordantes com os de ROBERTSON et al. (1989), cujas percentagens de concordância, em relação ao diagnóstico de maioria, variaram de 63 a 87%.

Os resultados apresentados pelos observadores não foram expressos de maneira homogênea e algumas interpretações foram relatadas de maneira muito

lacônica, prejudicando a análise do grau de concordância entre as observações e, provavelmente, influenciando a classificação por subgrupos.

Com base no Quadro 4 foi possível observar que, 28,3% dos resultados apresentados pelos observadores participantes correspondiam às classificações apontadas pelo consenso. Na categoria LSIL 55% dos resultados foram subestimados e 25% foram superestimados quando em comparação com o consenso. Já na categoria HSIL as subestimações ocorreram em 52,8% e as superestimações em 22,2% dos resultados comparados ao consenso. Em geral, as discordâncias encontradas entre os observadores para as classificações de lesões de baixo e alto grau foram de ± 1 ou ± 2 níveis de classificação. Entretanto, foram observadas, também, discordâncias maiores, como em certos esfregaços classificadas como lesão intraepitelial pelo consenso e como negativas por algum dos observadores. Tais resultados estão de acordo com achados de ISMAIL et al. (1990), para variações em exames histopatológicos. No estudo de KATO et al. (1995), foi observado grau mais baixo de concordância para a classificação NIC III, na qual 11% dos esfregaços foram subclassificados como NIC I ou NIC II, 4% como normais ou inflamatórios e 13% foram relatados como carcinoma invasor. Segundo esses autores parece que os critérios para NIC tendem a ser mais subjetivos do que já havia sido sugerido na literatura anteriormente.

Levando em consideração o consenso como padrão, a prevalência encontrada foi 56,5%, e obteve-se sensibilidade média dos participantes de 56,7% e especificidade média de 93,8% quando os esfregaços foram analisadas apenas como suspeitas ou negativas (Tabela 9). A sensibilidade mais baixa foi encontrada para o observador 2. De forma geral, observou-se alta concordância nos casos classificados como negativos, atingindo-se especificidade de 100% para os observadores 2 e 4. Entretanto, para os casos suspeitos, a concordância com o consenso diminuiu. Nossos achados são semelhantes aos do estudo de MARTINEZ (2004), do qual participaram 1.195 mulheres, e cujas estimativas para as sensibilidades da citologia, inspeção visual com ácido acético e captura híbrida II foram, respectivamente, 53,6, 52,9 e 90,3%, enquanto as especificidades foram estimadas em, respectivamente, 97,0, 93,0 e 88,7%.

SOMER et al. (1987) obtiveram sensibilidade superior (86%) e especificidade bastante semelhante (96%) para interpretações de lâminas de carcinoma *in situ*. Entretanto, GUPTA et al. (2001) obtiveram especificidades bem mais baixas, com intervalo de 9% a 46%, para a interpretação de células metaplásicas displásicas entre quatro observadores com diferentes níveis de experiência. Ao contrário, a sensibilidade foi superior, variando de 69 a 97%. Da mesma forma, PINHO e MATTOS (2002) conseguiram especificidade de apenas 51,5% em correlações cito-histológicas para resultados de ASCUS, LSIL, HSIL, carcinoma invasor e adenocarcinoma. Quanto a esse último resultado de especificidade, deve-se levar em consideração que os resultados citológicos positivos conduziram a uma investigação histológica e que na comparação dos dois dados foram identificados vários falso-positivos, gerando baixa no valor obtido. Os resultados de estudos como esse, estão sujeitos aos erros das duas metodologias. Alguns autores relataram que, realizando-se revisões, presumiu-se haver problemas na coleta da biópsia, uma vez que foi constatada nos respectivos esfregaços citológicos a presença de células indicativas da lesão cervical (JONES e NOVIS, 1996).

Com base nas análises de concordância e acurácia, pode-se verificar que o observador 3 pareceu figurar como representante de maiores divergências, enquanto houve uma tendência do observador 2 em subestimar as anormalidades epiteliais, o que se traduziu em baixa sensibilidade. Tais constatações podem ser mais claramente observadas nas Tabelas 5 e 6. De modo geral, a literatura traz altos valores de sensibilidade para a citologia cervical, o que justifica sua utilização no rastreamento para detecção de câncer cervical. O baixo valor encontrado neste estudo (56,7%) pode ser justificado pelas discordâncias e tendência dos observadores em subestimar os resultados positivos em relação ao consenso. Em um estudo de GRAAF et al. (1987) foram revisados esfregaços classificadas como classes I ou II de Papanicolaou de mulheres cujos achados citológicos três anos depois foram consistentes com displasia moderada, acentuada, carcinoma *in situ* ou invasor para verificar erros de escrutínio e interpretação. Nesse estudo, a comparação entre diagnósticos inicial e revisado

também mostrou, de certa forma, essa tendência, uma vez que se constatou que 17% dos esfregaços haviam sido subestimadas no primeiro escrutínio.

Na tabela 9 pode-se verificar que, o valor preditivo positivo, ou seja, a probabilidade da paciente realmente ter a lesão foi em média de 94,4%, com valores de 100% para os observadores 2 e 4. Já o valor preditivo negativo médio, isto é, a probabilidade da paciente realmente não apresentar lesão foi 63,7%, com valor mais baixo para o observador 2 (55,6%). Os achados para o valor preditivo positivo são corroborados pelos de SOOST et al. (1991), que consideraram tais resultados muito altos para um procedimento de rastreamento como a citologia. O valor preditivo negativo encontrado por este mesmo autor foi 99,8%, superior ao encontrado nesse estudo. Uma provável explicação para esse fato reside na tendência de alguns dos observadores em fornecer interpretações subestimadas em relação ao consenso. Uma importante implicação nesse caso reside no fato de que uma lâmina contendo células anormais, classificada como negativa, pode afastar uma paciente que deveria ser seguida (HINDMAN, 1987).

Analizando-se os resultados individuais dos observadores em relação ao consenso para as interpretações citomorfológicas dos esfregaços (Tabelas 10 a 13), a percentagem global média de concordância encontrada foi: para negativos 93,7%, para ASC 15,0%, para LSIL 32,5% e para HSIL 50,0%. Esses dados são apoiados pelos resultados conseguidos para a categoria ASCUS no estudo de COCCHI et al. (1996), no qual essa categoria apresentou o índice de concordância mais baixo e os dados indicaram que quando um dos laboratórios interpretou uma lâmina como ASCUS, 40,3% dos laudos pareados indicaram HSIL ou carcinoma. Há concordância, também, com os dados para a classificação negativa encontrados no trabalho de GUPTA et al. (2001) em que a acurácia média foi melhor para alterações benignas e LSIL do que para HSIL. SOUZA (2004) confirmou a existência de subjetividade nos laudos de ASCUS, além de critérios imprecisos de um mesmo observador na formatação dos achados. Esse autor também observou graus bastante distantes de concordância intraobservadores. YOBS et al. (1987) verificaram concordância interobservadores mais baixa para a categoria HSIL, sendo que as maiores

discordâncias foram observadas na categoria NIC II. As percentagens mais baixas encontradas para o grupo LSIL podem ser devidas ao fato de haver neste um menor número de subgrupos, dessa forma ± 1 grau de discordância já era suficiente para provocar também uma discordância no que diz respeito ao grupo de classificação. Por haver uma quantidade maior de subgrupos na categoria HSIL, muitas vezes discordâncias de até ± 3 graus não implicaram em alteração da concordância por grupo de classificação (Quadro 4).

As análises de CONDEL et al. (2002) dão suporte às conclusões de CIBAS et al. (2001), em cuja opinião, subclassificar como negativos esfregaços com atipias, que deveriam ser classificadas como ASC-US ou ASC-H, pode ser considerado como discrepância e que essa constatação pode ser empregada como instrumento para a melhoria da qualidade.

Afirma-se que há uma ampla área para interpretação individual em citologia, o que pode explicar a grande variação na prevalência de ASC-US ou ASC-H em diferentes laboratórios (MEISELS e MORIN, 1997). RENSHAW et al. (1997) e RAAB et al. (1999a) mostraram que, mesmo em um único laboratório há marcadas diferenças individuais nas taxas de células atípicas e no seguimento para lesão intraepitelial escamosa das mulheres com essas classificações.

O fato de não se reportar os achados citológicos como simplesmente positivos ou negativos impõe dificuldade na redução das variações. Os resultados consistem essencialmente na descrição do que foi observado na amostra cervical e tais descrições devem se encaixar em uma das possibilidades existentes de classificação para os diversos graus de alteração celular. Dessa forma, desvios pequenos não podem ser considerados genuinamente como erros de interpretação. Há muita diferença entre subestimar como negativa uma lâmina classificada como ASC-US ou uma classificada como carcinoma. Entretanto, segundo ROMBACH et al., 1987, considerando as conseqüências da diferenciação entre displasia leve e moderada, a segunda classificação implica em encaminhamento da paciente para colposcopia e biópsia. Quando o relato de displasia em uma lâmina mostra variações entre observadores, a associação entre

diagnóstico e desenvolvimento atual de patologia cervical é progressivamente enfraquecida. Consequentemente, mulheres com patologia cervical podem ser perdidas pelo rastreamento. Por outro lado, um diagnóstico falso-positivo poderia resultar em ações desnecessárias como a realização de colposcopia e/ou exame histopatológico e a repetição da citologia. Nessa situação a análise de revisões de esfregaços é capaz de revelar a extensão da variabilidade nas interpretações. Se os parâmetros de interpretação são relatados em detalhe, o desempenho em relação a todo o espectro de critérios morfológicos pode ser determinado.

O exame de Papanicolaou é considerado mais sensível para lesões de alto grau, particularmente carcinoma *in situ*, em relação a graus menores de lesão intraepitelial (SOOST et al., 1991). Entretanto, vários autores descreveram um número maior de falso-negativos em carcinoma invasor do que em lesões não invasoras. Isso é atribuído ao obscurecimento dos detalhes celulares pela diátese tumoral freqüentemente presente nesses esfregaços (DODD et al., 1993). No entanto, não só no grupo HSIL como em outros grupos houve alguns casos com grandes divergências. Com o objetivo de esclarecer e documentar as divergências encontradas, algumas dos esfregaços analisadas foram revistas e fotografadas (Figuras 6 a 19). Além disso, as classificações dos observadores e o resultado de consenso para esses esfregaços foram representados em gráficos para evidenciar as discrepâncias (Figuras 1 a 5).

No grupo ASC (Figura 1) a lâmina 23 foi a que apresentou as diferenças mais sutis, uma vez que o consenso a classificou como ASC-US e os demais participantes a consideraram inflamatória e negativa para lesão intraepitelial. A lâmina 35, considerada pelo consenso como ASC-H foi subestimada pela maioria dos participantes como negativa. Ao contrário das anteriores que foram subestimadas, a lâmina 16 classificada pelo consenso como ASC-US foi superestimada como carcinoma invasor pelo laboratório 3. Excetuando esse último caso, todas os esfregaços desse grupo cujos resultados foram considerados mais divergentes foram subestimadas pelos participantes. Alguns autores afirmam que a categoria de células escamosas atípicas apresenta pobre definição morfológica e é pouco reprodutível (DAVEY et al., 1994; SAMINATHAN et al.,

1994, YOUNG et al., 1994; COCCHI et al., 1996). Isso justificaria, em parte, as discordâncias observadas.

Na categoria LSIL (Figura 2) os esfregaços 5, 8, 17, 22 e 31 foram consideradas como tendo a maior variação. Na maioria dos casos os esfregaços foram subestimadas como negativas, reativas ou inflamatórias, a não ser a lâmina 17 que foi superestimada como displasia moderada e carcinoma *in situ*, respectivamente, na primeira e na segunda revisão realizadas pelo laboratório 3. A lâmina 31 foi classificada pelo laboratório 1 como células glandulares atípicas (AGC), não havendo menção a anormalidades escamosas.

No grupo HSIL (Figura 3) as diferenças de interpretação foram geralmente de um grau de displasia, dentro do esperado pela subjetividade e variabilidade interobservadores. Mas, no caso dos esfregaços 1 e 37, que foram classificadas pelo consenso como displasia moderada, a maioria dos participantes forneceu resultados negativos.

Os esfregaços 21 e 34 (Figura 5), que de acordo com o consenso apresentavam células glandulares atípicas e LSIL, foram subestimadas como inflamatórias ou reativas pelos participantes. A não ser pelo laboratório 1 que classificou a lâmina 21 como HSIL – displasia moderada.

Por fim, a lâmina 39 (Figura 4) considerada como adenocarcinoma invasor foi classificada por dois dos observadores como AGC e um dos participantes a classificou como AGC associadas a displasia acentuada.

Em alguns casos, pode-se observar também classificações superestimadas por parte dos participantes, além das subestimações já constatadas anteriormente, o que sugere não haver tendenciosidade nos resultados de consenso.

Em contraste com os falso-negativos, pouco tem sido escrito em relação aos resultados citológicos falso-positivos. Efeitos de radiação ou outras condutas terapêuticas podem causar alterações que mimetizam displasia ou carcinoma. Da mesma forma, as alterações celulares de inflamação e reparo podem lembrar as neoplásicas e ocasionalmente serem mal interpretadas por citologistas experientes como lesão de alto grau (DODD et al., 1993). Isso poderia explicar a

classificação da lâmina 16 como carcinoma invasor pelo laboratório 3, no entanto não foram reconhecidas nessa lâmina alterações que justificassem tal conduta.

Num estudo de LORETTO et al. (1997) um caso foi unanimemente classificado na citologia como inflamatório e, apontado na biópsia como NIC III. Algumas razões foram ressaltadas na tentativa de explicar problemas na correlação entre os exames citológico e histológico nas displasias, entre elas: conceitos e padrões adotados na interpretação de esfregaços citológicos, provável ausência de células alteradas na amostra por problemas de coleta. A presença de células alteradas nos esfregaços citadas acima, pode descartar o problema de coleta, restaria, portanto, considerar as diferenças de conceitos e padrões adotados pelos profissionais.

O fato de não terem sido encaminhadas informações clínicas relevantes sobre as pacientes pode ter adicionado também um fator limitante à concordância entre os participantes, uma vez que fatores como: uso de dispositivo intrauterino (DIU), terapia hormonal, tabagismo, radioterapia entre outros podem alterar a morfologia das células cervicais e devem ser considerados pelo observador.

Para ROMBACH et al. (1987), a deficiência na reprodutibilidade das classificações progressivamente reduz a relação entre diagnóstico e doença, resultando numa probabilidade mais baixa de detectar uma lesão em desenvolvimento no epitélio cervical. A perda de reprodutibilidade refere-se à variabilidade interobservadores, nesse caso à diferença de interpretação dos sinais morfológicos. A variabilidade intra e interobservadores pode ser medida e, subsequentemente, melhorada a um ponto em que a pesquisa clínica e epidemiológica não seja prejudicada por tanta variação. Nesse mesmo estudo verificou-se que os critérios para atipia escamosa leve diferiam entre os citologistas e a interpretação de células endocervicais anormais teve uma variação ainda maior. Se no futuro essas interpretações produzirem consequências no seguimento da paciente, medidas deverão ser tomadas para que estas sejam mais consistentes. Uma revisão de casos positivos e negativos usando critérios definidos deve ser capaz de medir a reprodutibilidade, bem como o valor

preditivo dos critérios uma vez que ambos determinam a possibilidade de seu uso geral.

Com base em informações pessoais dos profissionais participantes, observou-se que seus sistemas de controle de qualidade interno incluem a realização de revisão de lâminas, sobretudo a revisão de 10%, exceto no caso do observador 2. Apenas dois dos observadores têm acesso a programas externos de controle de qualidade. De acordo com ROMBACH et al. (1987) e CONFORTINI et al. (1993), em locais onde há baixa prevalência de lesões do colo uterino, a revisão de lâminas pode ser muito útil no controle de qualidade para decisões diagnósticas importantes, embora traga benefício questionável para a detecção de falso-negativos. De um modo geral, os participantes deste estudo também relataram, como medidas de controle interno de qualidade, contato freqüente com os clínicos e busca pelos resultados dos exames colposcópicos e histológicos de pacientes com resultados suspeitos no exame citológico. O estabelecimento de uma rotina de controle interno é muito importante para monitorar o dia-a-dia do laboratório. Segundo HINDMAN (1987), laboratórios que não operam um programa formal de controle de qualidade possivelmente não terão noção da magnitude do seu problema com falso-negativos.

Os resultados deste estudo também poderão proporcionar informações acerca da relevância dos procedimentos para controle de qualidade.

Os consensos mundiais de classificação podem ter falhas que influenciam as variações entre citologistas e, portanto, merecem ser criticados e revisados. O estudo de STASTNY et al. em 1998 verificou que o CLIA'88 ainda possuía trechos que permitiam que os profissionais interpretassem de diferentes maneiras um mesmo termo, por exemplo, “discrepância significativa”. Em 1990 um corpo de editores da revista *Obstetrics and Gynecology* publicou um editorial resumando várias falhas potenciais no Sistema Bethesda de 1988 (BOTTLES et al., 1991). GUPTA et al. (2001) verificaram que os critérios citológicos para atipias epiteliais escamosas descritos no Sistema Bethesda estavam estabelecidos, mas ainda ocorria ampla variabilidade interobservadores, o que seria uma das principais limitações da reprodutibilidade de tal sistema. Segundo COCCHI et al.

(1996), para que o Sistema Bethesda seja adotado em larga escala, a nomenclatura revisada proposta deve ser introduzida na prática diária, a aplicação desses critérios deve ser apropriada e uniforme e a consistência dos laudos diários deve ser monitorada. A principal dificuldade reside justamente na aplicação uniforme de tais critérios, uma vez que os observadores fazem interpretações pessoais do conteúdo desses consensos.

A concordância entre os resultados citológicos pode ser melhorada por medidas que diminuam a variabilidade como melhor definição de critérios morfológicos e tentativa, subsequente, de padronização da aplicação de tais critérios (ROMBACH et al., 1987). Na opinião de COCCHI et al. (1997) ainda havia necessidade de definição futura de critérios citológicos mais precisos.

Na tentativa de reduzir a subjetividade nas avaliações de lâminas de material cervical foi proposta uma semiquantificação, de modo que a decisão final de classificação dos esfregaços fosse baseada na intensidade das alterações encontradas, reduzindo assim o peso da interpretação pessoal do observador. Para sua aplicação, foi entregue aos profissionais um texto contendo um resumo dos critérios, bem como os Quadros 2 e 3, nos quais consta a semiquantificação em cruces. Recomendou-se aos profissionais que o texto entregue fosse lido e que os critérios nele contidos fossem utilizados e seguidos para tornar possível a verificação, após a análise dos dados, de alguma alteração nas classificações obtidas para os esfregaços. No entanto, ao serem confrontados os resultados dos participantes antes e após a aplicação da padronização, estes não mostraram diferença estatisticamente significativa (Tabela 14). Verifica-se, assim, que a aplicação de padrões em citologia ainda constitui um desafio, parecendo ser a principal dificuldade conseguir que os observadores utilizem os critérios padronizados e revisados, alterando, se necessário, seus próprios critérios para escrutínio e interpretação. Segundo SOMER et al. (1987), a padronização da rotina de interpretação citológica envolvendo vários observadores parece compatível com melhoria do desempenho apenas quando o grupo de citologistas compartilha objetivos diagnósticos e circunstâncias epidemiológicas, além de possuírem prática de observação e decisão semelhantes. Este mesmo autor

defende que modelos padronizados requerem a tradução de julgamentos intuitivos em estimativas quantitativas. Num estudo de ROBERTSON et al. (1989) chegou-se à conclusão que há considerável variabilidade inter e intraobservadores inclusive nos resultados histopatológicos para amostras de biópsia cervical usando a classificação existente. Assim, reforça-se a necessidade de novas tentativas com o intuito de aprimorar critérios e classificações utilizadas para análise de material cervical.

Cada profissional em geral desenvolve uma concepção pessoal a respeito do grau de alteração, que seria necessário se observar, para liberar um resultado de anormalidade. Essas concepções poderiam, e de fato deveriam, ser alteradas conforme resposta da análise de tecido e não deveriam ser adotadas cegamente ou de maneira teimosa (BIBBO, 1997).

Levando em consideração a alta subjetividade da aplicação dos critérios morfológicos, os resultados citológicos estão sujeitos à ampla variabilidade, sendo afetados pelas diferenças na habilidade em observar células e, mais ainda, pelas variantes individuais na interpretação das alterações (YOBS et al., 1987).

Os citologistas, em geral, tentam se tornar máquinas de diagnóstico, completamente reprodutíveis, ignorando influências externas, irritações e fadiga. Mas está certo que ênfase na velocidade e na eficiência afeta, em algum ponto, o processo de tomada de decisão (BIBBO, 1997).

A interpretação de esfregaços citológicos é um complicado processo, de difícil explicação para pessoas leigas ou mesmo para profissionais de saúde que não estão habituados às rotinas laboratoriais. Muito do que se faz em citologia é reconhecimento e assim como é difícil descrever como alguém reconhece um rosto familiar na rua, também é igualmente difícil explicar como alguém reconhece objetos em nível celular (BIBBO, 1997).

Por fim, uma vez que o citologista é responsável pelo processo completo de observação e classificação dos esfregaços, os modelos que visam uma padronização estarão atrelados aos desvios de suas observações. Assim sendo, ainda constitui um desafio conseguir homogeneizar a classificação citológica, a

qual está baseada na concepção que o citologista tem a respeito daquilo que observa.

8. CONCLUSÕES

Na análise da variabilidade das classificações de 46 lâminas de material cervical por 4 observadores de laboratórios dos Estados do Paraná e Santa Catarina, em relação ao consenso estabelecido para as interpretações citomorfológicas divididas em grupos e subgrupos, no Laboratório de Citologia Clínica da Universidade Federal do Paraná, observou-se:

- ❖ Valores razoáveis para percentagem global de concordância e *kappa*, com valores médios de 76,8% e 0,51 para grupos e 67,4% e 0,33 para subgrupos, respectivamente;
- ❖ Sensibilidade média de 56,7% e especificidade média de 93,8% ao se considerar o consenso como padrão e os esfregaços como suspeitas ou negativas;
- ❖ Prevalência de 56,5% de lâminas suspeitas de acordo com o consenso e de 34,8%, em média, de acordo com os observadores, no total de interpretações;
- ❖ Maior concordância para os grupos de classificação, menor prevalência e concordância mais baixa dos observadores em relação ao consenso para lâminas suspeitas;
- ❖ Que não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos resultados de dois dos observadores antes e após a aplicação de padronização baseada na literatura recente, no consenso mundial segundo o Sistema Bethesda e na semiquantificação de critérios morfológicos para citologia cervical.

Ainda constitui uma dificuldade modificar conceitos já amplamente aplicados por citologistas em sua rotina. Porém, apesar da dificuldade de se estabelecer valores em uma ciência tão subjetiva quanto a citologia, deve-se continuar buscando formas de reduzir as variações através do aprofundamento e uniformização de critérios, bem como da aplicação de sistemas eficientes de controle de qualidade, otimizando, assim, o atendimento às pacientes com relação à detecção de uma patologia tão importante como o câncer de colo uterino.

9. REFERÊNCIAS

AGUILAR-PEREZ, J.A.; LEYVA-LOPES, A.G.; ÂNGULO-NÁJERA, D.; SALINAS, A.; LAZCANO-PONCE, E.C. Tamizaje em câncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical em México. **Revista de Salud Publica**, Bogotá, v. 37, n. 1, 2003.

ALBERTS, B.; et al. **Molecular biology of the cell**. 3.ed. New York: Garland Publishing Inc., 1994.

AMARAL, R.G.; RABELO, S.H.; CATHARINO, J.M.R. et al. Revisão rápida de esfregaços cervicais como método de garantia interna de qualidade. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 2, p. 151-155, 2003.

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (AMA) - COUNCIL ON CIENTIFIC AFFAIRS. Quality assurance in cervical cytology: the Papanicolaou smear. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 262, p. 1672-1679, 1989.

ALLEN, K.; ZAKLESKI, S.; COHEN, M.B. Review of negative Papanicolaou tests. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 101, p. 19-21, 1994.

ANDERSON, G.H.; FLYNN, K.J.; HICKEY, L.A.; et al. A comprehensive internal quality control system for a large cytology laboratory. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 31, p. 895-910, 1987.

ATKINSON, B.F.; SILVERMAN, J.F. **Atlas de dificuldades diagnósticas em Citopatología**. Harcourt, 2000.

AUSTIN, R.M.; RAMZY, I. Increased detection of epithelial abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparation: a review of acumulated data. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 42, p. 178-184, 1998.

BAGARELLI, L.B.; OLÍANI, A.H. Tipagem e estado físico de papilomavírus humano por hibridização *in situ* em lesões intra-epiteliais do colo uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, 2004.

BAHAMONDES, L. Câncer do endométrio – o que considerar? **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 1, 2004.

BETHESDA 2001. Disponível em <http://www.BETHESDA2001.cancer.gov.br>. Acesso em junho 2004.

BIBBO, M. **Comprehensive Cytopathology**, 2.ed. WB Saunders Company, 1997.

BIBBO, M.; MORAES E SILVA FILHO, A. **Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital**. Rio de Janeiro: Livraria e editora Revinter Ltda, 1998.

BOLICK, D.R.; HELLMAN, D.J. Laboratory implementation and efficacy assessment of the Thin-Prep cervical cancer screening system. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 42, p. 209-213, 1998.

BONFIGLIO, T.A. Quality assurance in cytopathology: Recommendations and ongoing quality assurance activities of the American Society of Clinical Pathologists. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 33, p. 431-433, 1989.

BOTTLES, K.; REITER, R.C.; STEINER, A.L.; ZALESKI, S.; BEDROSSIAN, C.W.M.; JOHNSON, S.R. Problems encountered with the Bethesda System: the University of Iowa experience. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 78, p. 410-414, 1991.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria n. 92, de 2001**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>> Acesso em: abril de 2005.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE DO INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Rio de Janeiro, 2004. Disponível em <http://www.inca.gov.br>. Acesso em maio de 2004.

BRISSON, J; MORIN, C; FORTIER, M; et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 140, p. 700-710, 1994.

CÂNCER do colo uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, 2002.

CÂNCER no Brasil: presente e futuro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 1, 2004.

CAPURRO, I.V.; ROJO, J.A.E. et al. Programa de deteccion y control de cancer de cuello uterino en servicio de salud araucania sur. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, Santiago, v. 67, n. 2, 2002.

CEBES – CENTRO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE SAÚDE. **Curitiba: a saúde de braços abertos**. Rio de Janeiro: CEBES, 2001.

CIBAS, E. S.; DEAN, B.; MAFFEO, N. et al. Quality assurance in gynecologic cytology: the value of cytotechnologist – cytopathologist discrepancy logs. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 115, p. 512-516, 2001.

CIBAS, E. S.; DUCATMAN, B. S. **Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates**. W.B.Saunders Company, 1996.

COCCHI, V.; SINTONI, C.; CARRETI, D.; SAMA, D.; CHIARI, U.; SEGALA, V.; DELAZER, .L.; GRILLI, N.; PAPALEO, R.; GHIRARDINI, C.; BUCCHI, L. External quality assurance in cervical/vaginal cytology: interlaboratory agreement in the Emilia Romagna region of Italy. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 40, n. 3, 1996.

COCCHI, V.; CARRETI, D.; SIMONETTA, F.; BALDAZZI, P.; CASOTTI, M.T.; PIAZZI, R.; PROSPERI, L.; MORSELLI-LABATE, A.M. Intralaboratory quality assurance in cervical-vaginal cytology: evaluation of intercytologist diagnostic reproducibility. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 16, n. 1, p. 87-92, 1997.

COLGAN, T.G.; WOODHOUSE, S.L.; STYER, P.E.; KENNEDY, M.; DARCY, D.D. Reparative changes and the false-positive/false-negative Papanicolaou test: a study from the College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervical cytology. **Archives of Pathology and Laboratorial Medicine**, Chicago, v. 125, p. 134-140, 2001.

CONDEL, J.L.; MAHOOD, L.K.; GRZYBICKI, D.M.; STURGIS, C.D.; RAAB, S.S. Papanicolaou tests diagnosed as atypical by a cytotechnologist and downgraded to benign by a pathologist: a measure of laboratory quality. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 117, n. 4, p. 534-540, 2002.

CONFORTINI, M.; BIGGERI, A.; CARIAGGI, M.P.; CAROZZI, F.M.; MINUTI, P.A.; RUSSO, A.; PALLI, D. Intralaboratory reproducibility in cervical cytology: results of the application of a 100-slide set. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 37, n. 1, p. 49-54, 1993.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Pathologic basis of disease**. 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994.

CROSS, P.A. Rapid rescreening of cervical smears as a quality control method. **Cytopathology**, Oxford, v. 8, p. 79-84, 1997.

CURRY, H.; THOMPSON, D.W.; DIETRICH, M.; LIPA, M.; MASSARELLA, G.R.; TAVES, I.R.; WOOD, D.E.; ZUBER, E. Proficiency testing in cytology laboratories in Ontario, Canada: A decade of experience I. Introduction and description of the testing model. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 31, p. 203-214, 1987.

DAVEY, D.D.; NIELSEN, M.L.; ROSENSTOCK, W.; KLINE, T.S. Terminology and specimen adequacy in cervicovaginal cytology: The College of American Pathologists interlaboratory comparison program experience. **Archives of Pathology and Laboratorial Medicine**, Chicago, v. 116, n. 9, p. 903-907, 1992.

DAVEY, D.D.; NARYSHKIN, S.; NIELSEN, M.L.; KLINE, T.S. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 11, p. 390-396, 1994.

DIEHL, A.R.; PROLLA, J.C. Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 42, n. 4, p. 949-1053, 1998.

DODD, L.G.; SNEIGE, N.; VILLARREAL, Y. Quality assurance study of simultaneously sampled, non-correlating cervical cytology and biopsies. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 9, n. 2, p. 138-144, 1993.

ELEUTÉRIO JÚNIOR, J. Sistema BETHESDA: conceitos e "pré-conceitos". **Femina**, Rio de Janeiro, v.30, n.7, p.407-409, ago. 2002.

FARAKER, C.A. Partial rescreening for quality assurance in gynecological cytology. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 16, n. 2, p. 191-192, 1997.

FARREL, D.J.; BILK, H.U.S.; GIBSON, L.M.; et al. Rapid rescreening of cervical smears as a method of internal quality control. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 41, p. 251-260, 1997.

FEICHTER, G.; MEISELS, A. Task force consensus report on HPV-related changes of the lower female genital tract. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 46, p. 630-632, 2002.

FILIPPIN, C.; FELIPE, L. M. B.I; NASCIMENTO, A. J. DO; LEONART, M. S. S. Estudos sobre a variação interobservadores em citologia cervical. **Revista Brasileira de Análises. Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 4, p. 239-42, 2000.

FLISSER, A.; GARCÍA-MALO, F.; LOSANGELES, M.; DONCEL, S. et al. Implementation and evaluation of a national external quality control program for cervical cytology in México. **Salud Publica de Mexico**, Ciudad de México, v. 44, n. 5, 2002.

FOCCHI, J.; RIBALTA, J.C.L.; SILVA, L.D.C.G. **Câncer de colo uterino: importância, epidemiologia e fatores de risco. Em: Tratado de Ginecologia.** 3.ed. São Paulo: Roca, 2000.

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO. **Manual de oncologia clínica. União Internacional Contra o Câncer.** 2ed. Editora Springer-Verlag, 1993.

GÓES, J.S.; LEMOS, L.B.; DONOSO, N.F. et al. Practical approaches to screening for cervical cancer. **Cancer Detection and Prevention**, New York, v. 10, p. 265-277, 1987.

GRAAF, Y.V. D.; VOOIJS, G.P.; GAILLARD, H.L.J.; GO, D.M.D.S. screening errors in cervical cytologic screening. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 31, n. 4, p. 434-438, 1987.

GUPTA, D.K.; KOMAROMY-HILLER, G.; RAAB, S.S.; NATH, M.E. Interobserver and intraobserver variability in the cytologic diagnosis of normal and abnormal metaplastic squamous cells in Pap smears. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 45, n. 5, p. 697-703, 2001.

HAUSEN, H.Z. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nature Reviews: Cancer**, London, v. 2, p. 342-350, 2002.

HINDMAN, W.M. A proposal for quality control in gynecologic cytology. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 31, p. 384-385, 1987.

HUTCHINSON, M.L. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 40, p. 4-8, 1996.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa 2005: Incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2005.

ISMAIL, S.M.; COLCLOUGH, A.B.; DINNEN, J.S.; et al. Reporting cervical intraepithelial neoplasia (CIN): intra and intercytopathologist variation and factors associated with disagreement. **Histopathology**, Oxford, v. 16, p. 371-376, 1990.

JEKEL, J.F; ELMORE, J.G. KATZ,D. **Epidemiologia, bioestatística e medicina preventiva.** Porto Alegre:Limed, 1999.

JONES, B.A. Rescreening in gynecologic cytology. Rescreening of 3762 previous cases for current high grade intraepithelial lesion and carcinoma— A College of American Pathologists Q-probes study of 312 institutions. **Archives of Pathology and Laboratorial Medicine**, Chicago, v. 119, p. 1097-1103, 1995.

JONES, B.A. Rescreening in gynecologic cytology. Rescreening of 8096 previous cases for current low grade and indeterminate grade squamous intraepithelial lesion diagnoses – A College of American Pathologists Q-probes study of 323 laboratories. **Archives of Pathology and Laboratorial Medicine**, Chicago, v. 120, n. 6, p. 519-522, 1996.

JONES, B.A.; NOVIS, D.A. Cervical biopsy - cytology correlation– A College of American Pathologists Q-probes study of 22439 correlations in 348 laboratories. **Archives of Pathology and Laboratorial Medicine**, Chicago, v. 120, n. 6, p. 523-531, 1996.

JONES, B.A.; DAVEY, D.D. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. **Archives of Pathology and Laboratorial Medicine**, Chicago, v. 124, n. 5, p. 672-681, 2000.

KATO, I.; SANTAMARIA, M.; RUIZ, P.A; et al. Interobserver variation in cytological and histological diagnoses of cervical neoplasia and its epidemiologic implication. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 48, n. 9, p. 1167-1174, 1995.

KOSS, L.G. Cervical (Pap) smear. **Cancer**, New York, v. 71, p. 1406-1412, 1993.

KOSS, L.G. **Diagnostic Cytology and its histopathologic bases**. 4.ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992.

KRISTENSEN, G.B.; SKYGGEBJER, K.; HOLUND, B.; HOLM, K.; HANSEN, M.K. Analysis of cervical smears obtained within three years of the diagnosis of invasive cervical cancer. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 35, p. 47-50, 1991.

KURMAN, R.J.; SOLOMON, D. **The BETHESDA System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy**. New York: Springer-Verlag, 1994.

LAZCANO-PONCE, E.C.; BUIATTI, E.; NÁJERA-AGUILAR, P.; ALONSO de RUIZ, P.; HERNÁNDEZ-AVILA, M. Evaluation model of the Mexican National Program for early cervical cancer detection and proposals for a new approach. **Cancer Causes & Control**, Oxford, v. 9, p. 241-251, 1998.

LEMAY, C.; MEISELS, A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 43, p. 86-88, 1999.

LODISH, H.; BERK, A.; ZIPURSKY, S.L.; MATSUDAIRA, P.; BALTIMORE, D.; DARNEL, J. **Biologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

LONGATTO FILHO, A.; ALMEIDA, D. C. B. DE; ADURA, P. J. DIAZ; MARZOLA, V. O.; CAVALIERE, M. J. Influência da qualidade do esfregaço cervical na detecção de lesões intra-epiteliais cervicais. **Folha Médica**, Rio de Janeiro, v. 121, n. 2, p. 79-83, 2002.

LONGATTO FILHO, A.; MAEDA, M.Y.S.; SANTOS, D.R. et al. Comparação dos métodos de *cytobrush* e espátula de Ayre na concentração de células endocervicais. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v. 109, n. 3, p. 93-96, 1991.

LORETTO, C.; MAEDA, M.Y.S.; UTAGAWA, M.L.; LONGATTO FILHO, A.; ALVES, V.A.F. Garantia da qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 195-198, 1997.

MARTINEZ, E.Z. Estimação Bayesiana das medidas do desempenho da colpocitologia oncológica, captura híbrida II e inspeção visual com ácido acético em detectar lesões cervicais pré-neoplásicas e neoplásicas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, 2004.

MARTINS, N.V.; PEREYRA, E.G. **Conhecendo o HPV: patologia do trato genital inferior, colposcopia e cirurgia de alta frequência**. 1. ed. São Paulo: Frôntis Editorial; 2000.

MAUAD, L.M.Q. Estudo do programa de prevenção do câncer de colo do útero do município de Jaú-SP. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 9, out. 2001.

MCGOOGAN, E.; COLGAN, T.J.; RAMZY, I.; COCHAND-PRIOLETT, B.; DAVEY, D.D.; et al. Cell preparation methods and criteria for sample adequacy. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 42, n. 1, p. 25-32, jan-fev. 1998.

MEISELS, A; MORIN, C. **Cytopathology of the uterus**. 2.ed. Chicago: ASCP, 1997.

MELAMED, M.R. Rescreening for quality control in cytology. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 40, p. 12-13, 1996.

MELAMED, M.R.; FLEHINGER, B.J. Reevaluation of quality assurance in the cytology laboratory. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 36, p. 461-465, 1992.

MITCHELL, H.; MEDLEY, G.; DRAKE, M. Quality control measures for cervical cytology laboratories. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 32, p. 288-292, 1988.

MITCHINSON, M.J.; ARNO, J; EDWARDS, P.A.W.; LEPAGE, R.W.F.; MINSON, A.C. **Essentials of Pathology**, Blackwell Science Ltd, 1996.

MORAES E SILVA FILHO, A.; LONGATTO FILHO, A. **Colo uterino & vagina. Processos inflamatórios. Aspectos histológicos, citológicos e colposcópicos**. Rio de Janeiro: Livraria e editora Revinter Ltda, 2000.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES. Red Panamericana de Citología: proyecto de transferencia de tecnología para garantía de calidad en los laboratorios de citología en apoyo a los programas de detección oportuna del cáncer del cuello del útero: Chile, Costa Rica, Ecuador, México y Venezuela / Panamerican Network of Citology: project of technology transference for quality guarantee in the citology laboratories in held of the programs of oportunity detection of cervical cancer: Chile, Costa Rica, Ecuador, México y Venezuela. **Washington, D.C; Organización Panamericana de la Salud**. mar. 1999. 40 p.

PALO, G. D.; CHANEN, W.; DEXEUS, S. **Patologia e tratamento do trato genital inferior**. 1.ed. Belo Horizonte: Ed. Médica e Científica; 2002.

PATTEN, S.F. **Dysplasia of the uterine cervix**: in LEWIS, G.C.; WENTZ, W.B.; JAFFE, R.C. New concepts in gynecologic oncology. Philadelphia: F.A.Davis, 1966.

PATTEN, S.F. Diagnostic Cytology of the uterine cervix. **Monographs in Clinical Cytology**, Baltimore, v. 3, p. 52-181, 1969.

PINHO, A. A.; MATTOS, M. C. F. I.; Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 38, n.3, p. 225-231, jul.-set. 2002.

RAAB, S. S.; BISHOP, N. S.; ZALESKI, M. S. Long term outcome and relative risk in women with atypical squamous cells of undetermined significance. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 112, p. 57-62, 1999a.

RAAB, S. S.; BISHOP, N. S.; ZALESKI, M. S. Cost effectiveness of rescreening cervicovaginal smears. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 111, p. 601-609, 1999b.

RENSHAW, A.A. Analysis of error in calculating the FN rate in the interpretation of cervical-vaginal smears. **Cancer Cytopathology**, New York, v. 81, n. 5, p. 264-271, 1997.

RENSHAW, A. A.; LEE, K. R.; GRANTER, S. R. Use of statistical analysis of cytologic interpretation to determine the causes of interobserver disagreement and in quality improvement. **Cancer**, New York, v. 81, p. 212-219, 1997.

ROBERSON, J.; CONNOLLY, K.; ST JOHN, K.; ELTOUM, I.; CHHIENG, D. C. Accuracy of reporting endocervical component adequacy--a continuous quality improvement project. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 27, n. 3, p. 181-4, set. 2002.

ROBERTSON, A.J.; ANDERSON, J.M.; BECK, J.S.; et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 42, p. 231-238, 1989.

RODRÍGUEZ, C.A.; CONEJOS, M.; MAGNONI, M.R. El Sistema BETHESDA: una clasificación apropiada o una complicada propuesta a un problema semántico en la evaluación citopatológica? **Ciencia Médica**, v. 6, n. 4, p. 185-94, 1991.

ROHR, L.R. Quality assurance in gynecologic cytology. What is practical? **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 94, p. 754-758, 1990.

ROMBACH, J.J.; CRANENDONK, R.; VELTHIUS, F.J.J.M. Monitoring laboratory performance by statistical analysis of rescreening cervical smears. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 31, n. 6, p. 887-894, 1987.

SAMINATHAN, T.; LAHOTI, C.; KANAN, V.; KLINE, T.S. Postmenopausal squamous-cell atypias: a diagnostic challenge. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 11, p. 226-230, 1994.

SHIRATA, N. K.; PEREIRA, S. M. M.; CAVALIERE, M. J.; LONGATTO FILHO, A.; UTAGAWA, M. L.; SHIH, L. W.; SONG; MAEDA, M. Y. S. Celularidade dos esfregaços cervicovaginais: importância em programas de garantia de qualidade em citopatologia. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, Rio de Janeiro, v. 108, n.3, p. 63-6, mar. 1998.

SILVA FILHO, A. M.; LONGATTO FILHO, A. **Colo uterino & vagina. Processos inflamatórios. Aspectos histológicos, citológicos e colposcópicos.** Rio de Janeiro: Livraria e editora Revinter Ltda, 2000.

SOMER, M.L.; WILLOCX, F.; van ROY, J. Standardized model for diagnosing cervical carcinoma *in situ* based on the cytologic signs. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 31, n. 6, p. 878-882, 1987.

SOOST, H.J.; LANGE, H.J.; LEHMACHER, W. KULLMANN, B. R. The validation of cervical cytology sensitivity, specificity and predictive values. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 35, n. 1, p. 8-14, 1991.

SOUZA, J.H.K. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação intra e interobservadores. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, 2004.

STATSNY, S.F.; GEISINGER, K.R.; MICHAEL, C.W.; *et al.* Another quality assurance issue-amended reports: what do we really know about them? **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 18, n. 1, p. 67-70, 1998.

STEVENS, A.; LOWE, J. **Texto y atlas de anatomía patológica**. 1.ed. Mosby Doyma Libros S.A., 1996.

SUESCÚN, DAVID. Utilidad clínica e interpretación de la citología vaginal. Criterios básicos para una buena prueba. **Medicina Laboratorial**, v. 2, n. 2, p. 37-42, 1990.

TABBARA, S.O.; SIDAWY, M.K. Evaluation of 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 14, p. 84-86, 1996.

TAKAHASHI, M. **Atlas Colorido de Citologia do Câncer**. 2.ed. São Paulo: Editora Manole, 1982.

TAMAYO, R. P. **Introducción a la patologia: Mecanismos de enfermedad**, Buenos Aires:Editorial Médica Panamericana, 3.ed., 1987.

TYRING, S.K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis and host immune response. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 43, p. 18-26, 2000.

UTAGAWA, M. L.; PEREIRA, S. M. M.; CAVALIERE, M. J.; SHIRATA, N. K.. Lesões precursoras de câncer do colo uterino em adolescentes: impacto em saúde pública. **Folha Médica**, Rio de Janeiro, v. 119, n. 4, p. 55-8, out.-dez. 2000.

WILLIAMS, D.R. About rapid rescreening. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 19, p. 398-399, 1998.

WRIGHT, R.G.; HALFORD, D.A.; DITCHMEN, E.J. Detection of false-negative Papanicolaou smears by rapid rescreening in a large routine cervical cytology laboratory. **Pathology**, Abingdon, v. 31, p. 379-381, 1999.

YOBS, A.R.; PLOTT, A.E.; HICKLIN, M.D.; *et al.* Retrospective evaluation of gynecologic cytodiagnosis II. Interlaboratory reproducibility as shown in rescreening large consecutive samples of reported cases. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 31, n. 6, p. 900-910, 1987.

YOUNG, N.A.; NARYSHKIN, S. ATKINSON, B.F. et al. Interobserver variability of cervical smears with squamous-cell abnormalities: a Philadelphia study. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 11, p. 352-357, 1994.

APÊNDICE 1 – MODELO DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
ENTREGUE ÀS PACIENTES CUJO MATERIAL FOI UTILIZADO NO ESTUDO.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

a) O objetivo desta pesquisa é:

Estudar e propor critérios citomorfológicos bem definidos que permitam uma melhor categorização de material cervical para o diagnóstico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, através da revisão de esfregaços selecionados com o auxílio de diferentes observadores.

b) Caso você participe da pesquisa, não será necessário fazer exames, uma vez que, serão utilizados esfregaços de material cervical coletado anteriormente para seu acompanhamento de rotina.

c) A sua participação na pesquisa não acarretará desconfortos por não haver necessidade de nenhum procedimento de coleta de material.

d) Os benefícios esperados são: melhor desempenho na leitura dos esfregaços de material cervical, minimizando as divergências diagnósticas interobservadores.

e) Estão garantidas todas as informações que você queira obter, antes, durante e depois do estudo.

f) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou, se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento.

g) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos profissionais que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

h) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (como exames, etc) não são de responsabilidade do paciente.

i) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro.

j) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo para o qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

_____	Data	_____
Data		
Assinatura do paciente	____/____/____	Nome do pesquisador
____/____/____		

APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO ENTREGUE AOS PROFISSIONAIS DOS
LABORATÓRIOS PARTICIPANTES.

QUESTIONÁRIO

- 1) A metodologia utilizada para a coleta de material cervical é padronizada para seu laboratório ou existem variações? Caso haja variações, seria possível apontar os métodos empregados?
- 2) Os esfregaços chegam ao laboratório fixadas em etanol ou protegidas por polietilenoglicol?
- 3) Qual é o número aproximado de ginecologistas com os quais o laboratório trabalha? Existe contato com os ginecologistas em todos os casos?
- 4) Que tipo de coloração é utilizada? É usada alguma modificação em relação à metodologia original?
- 5) Descreva sucintamente sua maneira de realizar o escrutínio da lâmina.
- 6) Qual a média de lâminas avaliadas por observador por dia em seu laboratório?

Caso julgue pertinente faça sugestões em relação ao trabalho que estamos realizando ou sugira algo que possamos adicionar ao nosso estudo (algo que constitua uma dificuldade laboratorial por exemplo).

APÊNDICE 3 – LAUDO PADRÃO UTILIZADO PELOS OBSERVADORES PARA
O RELATO DOS RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DOS ESFREGAÇOS
UTILIZANDO A PADRONIZAÇÃO PROPOSTA.

Laudo de Citologia Cérvico Vaginal

Lâmina número:.....Material:.....

Paciente:.....

Idade:.....DUM:.....Data da

coleta:.....

Dados

Clínicos:.....

Adequação da amostra:¹

Satisfatória para avaliação

Insatisfatória

amostra não processada

amostra processada e avaliada, mas insatisfatória para avaliação

Observações:

Categorização Geral:

Negativa para lesão intraepitelial ou malignidade ()

Anormalidades em células epiteliais: células escamosas () células glandulares ()

Outros

Interpretação/Diagnóstico^{*}:

Normalidade

Alterações celulares reativas ou reparativas ()⁶

Organismos ()⁴;

Efeitos citopáticos de organismos ()⁵

Reação Inflamatória: leve () moderada () acentuada ()

Lesão Intraepitelial de Baixo Grau (LSIL) – displasia leve/NIC I⁷

Lesão Intraepitelial de Alto Grau (HSIL): HSIL-displasia moderada/NIC II ()⁷

HSIL-displasia acentuada/NIC III ()⁷

HSIL-Carcinoma in situ/NICIII ()⁷

[com suspeita de invasão ()]⁷

Carcinoma Epidermóide Invasivo ()⁷

Adenocarcinoma in situ (AIS) ()⁷: Endocervical ()⁷ Endometrial ()⁷

Adenocarcinoma invasor()⁷: Endocervical ()⁷ Endometrial ()⁷

Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)⁷()

Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-H): não se pode excluir HSIL()⁷

Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS): endocervicais ()⁷

endometriais ()⁷

Outros.....

* Se necessário, assinalar mais de um item.

Características morfológicas observadas:**1 Aspectos da adequação da lâmina:**

- Ausência de células endocervicais ou da zona de transformação ()
 Esfregaço obscurecido por leucócitos ()
 Esfregaço obscurecido por hemácias ()
 Pobre fixação ou coloração ()
 Esfregaço de escassa celularidade ()

2 Tipos Celulares Presentes (cruzes)

- | | |
|--------------------------------------|--|
| Células escamosas superficiais:..... | Células escamosas intermediárias:..... |
| Células escamosas parabasais:..... | Células escamosas basais: |
| Células endocervicais:..... | Células endometriais:..... |
| Leucócitos polimorfonucleares..... | Histiócitos:..... |
| Hemácias:..... | Linfócitos: |
| Metaplásicas | Outras:..... |

3 Quadro

- Eutrófico () Hipotrófico () Atrófico ()

4 Presença de microorganismos:

- | | | |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Bacilos de Döderlein () | <i>Trichomonas vaginalis</i> () | <i>Candida sp</i> () |
| <i>Leptotrix sp</i> () | <i>Gardnerella sp</i> () | <i>Mobiluncus sp</i> () |
| Flora mista () | Flora cocóide () | Flora bacilar () |
| <i>Actinomyces sp</i> () | Outros..... | |

5 Efeitos citopáticos sugestivos de infecção por:

- Chlamydia trachomatis* () Papiloma vírus () Herpes vírus ()
 Outros.....

6 Alterações reativas em células:

- | | |
|--|--------------------------------------|
| Pseudoeosinofilia () | Espessamento de bordos nucleares () |
| Metacromasia () | Cariorréxis () |
| Vacuolização () | Edema nuclear () |
| Halo perinuclear () | Binucleação () |
| Grânulos querato-hialinos () | Multinucleação () |
| Apagamento de bordos citoplasmáticos () | Cariopcnose () |
| Coilocitose () | Multinucleação com amoldamento () |
| Orangiofilia: hiperqueratose () paraqueratose () | Cariólise () |
| Homogenização de cromatina () | Citólise () |
| Outras alterações:..... | |

7 Alterações displásicas e/ou neoplásicas: (cruzes)

- | | |
|---|---|
| Hipercromasia..... | Cariomegalia..... |
| Aumento da relação núcleo/citoplasma..... | Distribuição irregular da cromatina..... |
| Contorno irregular do núcleo..... | Espessamento irregular da membrana nuclear..... |
| Nucléolos aberrantes..... | Mitoses anormais..... |
| Pleomorfismo celular..... | Canibalismo..... |
| Anisonucleose..... | Orangiofilia: disqueratose..... |
| Padrão de agrupamentos celulares..... | Diátese tumoral..... |
| Outras alterações:..... | |

Conclusão: Quadro citológico compatível com:**Notas Educacionais:**

<http://bethesda2001.cancer.gov/terminology.html>

APÊNDICE 4 – RELAÇÃO DOS ESFREGAÇOS E SEUS RESPECTIVOS
RESULTADOS CODIFICADOS UTILIZADOS PARA AS ANÁLISES POR
GRUPOS E SUBGRUPOS DE CLASSIFICAÇÃO.

lâmina	Lab1	Lab2	Lab3	Lab4	Lab2d	Lab3d	consenso
2	10*	10	10	14	13	10	10
13	31	10	10	10*	13	10	10
25	10	10*	10	10	13	10	10
6	10*	10	10	14	13	10	12
15	10	10	10	10*	10	10	12
24	13	13*	12	13	13	12	12
26	13	13*	12	10	30	12	12
33	10	10	10*	10	13	12	12
38	12	13	31*	12	13	31	12
28	13	13*	13	13	13	12	13
11	14	16	20	14*	14	16	14
12	14	14	14	14*	14	14	14
27	14	12*	12	14	r	r	14
32	15	14	14*	15	14	16	14
7	10*	14	10	12	14	10	14
18	16	16	20	16*	14	20	16
41	16	16	31*	16	14	30	16
45	16	14	13*	14	14	21	16
46	14	14	14*	16	14	16	16
4	10*	10	10	10	13	10	17
16	20	16	50	14*	14	50	20
23	10	10*	10	10	13	10	20
40	17	17	20*	20	13	17	20
35	16	10	16*	16	10	20	21
14	30	16	42	16*	14	21	21
17	16	16	42	16*	14	40	30
8	20*	17	10	17	14	16	30
22	13	13*	20	13	13	12	30
31	60	13*	30	13	13	10	30
36	20	13	20*	40	13	31	30
43	31	31	31*	30	31	40	30
29	31	31*	31	13	31	30	30
3	31*	13	31	14	31	31	31
5	17*	17	10	14	13	17	31
19	40	31	31	31*	31	31	31
9	40	40	41	40*	40	41	40
37	13	13	41*	20	13	42	40
42	40	31	31*	30	31	42	40
1	14*	31	40	14	14	15	40
30	41	30*	41	95	40	21	41
20	41	43	50	41*	42	50	43
39	80	60	95*	60	60	80	80
21	40	13*	13	12	13	12	92
34	13	13	13*	12	17	17	92
10	42	40	42	41*	41	42	94
44	95	17	70*	96	10	50	97

NOTA: r: indica lâmina retirada desta fase de análise.

d: representa avaliação após recomendação do uso da padronização e * representa resultado original.

ANEXO 1 – COLORAÇÃO DE SHORR MODIFICADA (Fonte: Protocolo de coloração utilizado pelo profissional do Laboratório 1).

COLORAÇÃO DE SHORR MODIFICADA:

Etanol 70%

Etanol 50%

Etanol 30%

Água destilada

Hematoxilina

Água corrente

Água corrente

Etanol 50%

Etanol 70%

Corante de Shorr

Etanol 70%

Etanol 95%

Etanol absoluto

Xilol

Montar o esfregaço com Entellan, bálsamo do Canadá ou verniz e lamínula;
deixar secar e proceder à leitura.

ANEXO 2 – COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU MODIFICADA (Fonte: Protocolo de coloração utilizado pelo profissional do Laboratório 2).

COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU MODIFICADA:

Álcool comercial – 10 mergulhos

Álcool comercial - 10 mergulhos

Hematoxilina de Harris – mergulhar 1 min e 15 seg

Água corrente – 10 mergulhos (2 cubas)

Álcool comercial - 10 mergulhos

Álcool comercial - 10 mergulhos

Orange G6 – mergulhar 1 min e 30 seg

Álcool comercial - 10 mergulhos

Álcool comercial - 10 mergulhos

EA – mergulhar 1 min e 30 seg

Álcool comercial - 10 mergulhos

Álcool comercial - 10 mergulhos

Álcool comercial - 10 mergulhos

Álcool absoluto - 10 mergulhos

50% álcool absoluto + 50% Neo Clear® - 10
mergulhos

Neo Clear® - 10 mergulhos

Neo Clear® - 10 mergulhos

Neo Clear® - 10 mergulhos

Neo Clear® - 10 mergulhos

Neo Clear® - 10 mergulhos

Neo Clear® - 10 mergulhos

Após escorrer os esfregaços, monta-las com Entellan® e lamínula e proceder à leitura.